

Связь суточного профиля артериального давления с биомаркерами крови у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна

Л.В. Васильева¹, Н.А. Брежнева², М.А. Купцов³, С.Ю. Попов⁴, Е.Ю. Сулова^{1,6}, Е.В. Гостева^{1,6}, Н.И. Ключников⁵

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, Воронеж, Студенческая, 10

² БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 1» Россия, 394087, Воронеж, Тимирязева, 23

³ БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» Россия, 394065, Воронеж, пр. Патриотов, 23

⁴ ООО МЦ «Альдомед» Россия, 397500, Воронежская область, Бутурлиновка, Карла Маркса, 55

⁵ БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №8», 394090, Россия, Воронеж, Ростовская, 90

⁶ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, Белгород, Победы, 85

Реферат. Введение. Около 50% больных с артериальной гипертензией имеют сопутствующий синдром обструктивного апноэ во сне. **Цель.** Определение ассоциации воспалительных биомаркеров крови с патологическим профилем артериального давления (non-dipper) у пациентов с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна. **Материалы и методы.** В исследование включено 106 пациентов в возрасте 60–74 года (60 мужчин и 46 женщин), имевших степень ночного снижения артериального давления при суточном мониторинговании от 0% до 20%. Первую группу составили 57 чел. (53,8%), имевших суточный профиль «dipper» и вторую 49 чел. (46,2%) – «non-dipper». Рассчитывали индексы: количественное соотношение нейтрофилов (N) и лимфоцитов (L) – $NLR=N/L$; тромбоцитов (P) и лимфоцитов – $PLR=P/L$, моноцитов (M) и лимфоцитов – $MLR=M/L$ и системный воспалительный индекс (SII) = тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты. Для статистического анализа использована программа StatTech v.4.7.1. Для сравнения данных использовали критерий χ^2 (критерий Фишера). При распределении отличным от нормального, количественные данные представлены как медиана и межквартильный размах (IQR), для их сравнения применялся U-критерий Манна-Уитни. Для оценки дискриминационной способности биомаркеров различать участников dipper и non-dipper проведен ROC – анализ с расчётом площади под кривой ROC (AUC). Статистически достоверным считали $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Медианы NLR и MLR были значительно выше во 2 группе, чем в 1 ($p=0,006$ и $p=0,045$). Также у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна с суточным профилем «non-dipper» между индексом NLR и профилем «non-dipper» имела место умеренная прямая корреляционная связь ($p=0,377$, $p < 0,001$), MLR и non-dipper ($p=0,404$, $p < 0,001$). В тоже время значения AUC для NLR (0,654), MLR (0,619) и PLR (0,635) были ниже 0,7, что указывает на умеренную прогностическую точность в качестве предиктора для гипертонии типа «non-dipper». Медиана SII была выше у пациентов пожилого возраста с «non-dipper», чем с «dipper» гипертензией ($p=0,008$), что указывало на усиление воспалительной реакции при гипертензии с «non-dipper». Корреляционный анализ показал высокую прямую связь ($p=0,776$, $p < 0,001$) SII с паттерном «non-dipper», а так же анализ AUC и ROC-кривой указывали на SII, как критерий, имеющий высокую прогностическую точность в качестве предиктора для гипертонии типа «non-dipper». **Выводы.** Пациенты с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна с суточным профилем артериального давления non-dipper имеют более высокие значения биомаркеров воспаления, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биомаркеры воспаления, «non-dipper».

Для цитирования: Васильева Л.В., Брежнева Н.А., Купцов М.А., [и др.]. Связь суточного профиля артериального давления с биомаркерами крови у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 1. – С. 22–30. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).22-30.

A relation between daily blood-pressure profile and blood biomarkers in elderly patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

Ludmila V. Vasilyeva¹, Natalia A. Brezhneva², Mikhail A. Kuptsov³, Sergei Yu. Popov⁴, Ekaterina Yu. Suslova^{1,6}, Elena V. Gosteva^{1,6}, Nikolaj I. Klyushnikov⁵

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia

²Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, 23 Timiryazev str., 394087 Voronezh, Russia

³Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, 23 Patriotov Ave, 394065 Voronezh, Russia

⁴Aldomed Medical Center, 55 Karl Marx str., 397500 Buturlinovka, Voronezh Region, Russia

⁵Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 8, 90 Rostovskaya str., 394090 Voronezh, Russia

⁶Belgorod State University, 85 Victory str., 308015 Belgorod, Russia

Abstract. Introduction. Approximately 50% of patients with arterial hypertension have concomitant obstructive sleep apnea syndrome. **Aim.** To determine the association of inflammatory blood biomarkers with the pathological blood pressure profile (non-dipper) in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea. **Materials and Methods.** The study included 106 patients aged 60-74 years (60 men and 46 women) with a degree of nighttime blood pressure reduction during 24-hour monitoring ranging from 0% to 20%. The first group consisted of 57 individuals (53.8%) with a "dipper" daily profile, and the second group included 49 individuals (46.2%) with a "non-dipper" profile. The following indices were calculated: Quantitative neutrophils (N) to lymphocytes (L) ratio (NLR) = N/L; platelets (P) to lymphocytes (L) (PLR) = P/L; monocytes (M) to lymphocytes (L) (MLR) = M/L; and the systemic inflammatory index (SII) = platelets × neutrophils / lymphocytes. Statistical analysis was performed using StatTech v.4.7.1. The χ^2 test (Fisher's exact test) was used for data comparison. For non-normally distributed quantitative data, results are presented as median and interquartile range (IQR), and the Mann-Whitney U test was used for comparison. For assessing the discriminatory ability of biomarkers to differentiate between dipper and non-dipper participants, ROC analysis was conducted with the area under the ROC curve (AUC) being calculated. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. **Results and Discussion.** The medians of NLR and MLR were significantly higher in group 2 than in group 1 ($p = 0.006$ and $p = 0.045$). Additionally, in elderly patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea with a non-dipper daily profile, there was a moderate direct correlation between NLR and the non-dipper profile ($p = 0.377$, $p < 0.001$), as well as between MLR and non-dipper ($p = 0.404$, $p < 0.001$). At the same time, the AUC values for NLR (0.654), MLR (0.619), and PLR (0.635) were below 0.7, indicating moderate accuracy as a non-dipper hypertension predictor. The median SII was higher in elderly patients with non-dipper hypertension than in those with dipper hypertension ($p = 0.008$), indicating an enhanced inflammatory response in non-dipper hypertension. Correlation analysis showed a strong direct relationship ($p = 0.776$, $p < 0.001$) between SII and the non-dipper pattern, and the AUC and ROC curve analysis indicated SII as a criterion with high accuracy as a non-dipper hypertension predictor. **Conclusions.** Patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea with a non-dipper blood pressure profile have higher levels of inflammatory biomarkers, which increases their risk of cardiovascular complications and requires a comprehensive approach to diagnosis and treatment.

Keywords: arterial hypertension, inflammatory biomarkers, non-dipper.

For citation: Vasilyeva, L.V.; Brezhneva, N.A.; Kuptsov, M.A.; et al. The relationship between the daily profile of blood pressure and blood biomarkers in elderly patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (1), 22-30. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).22-30.

Введение. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения в России составляет 30–45%, и по статистике около 50% из них имеют сопутствующий синдром обструктивного апноэ во сне (ОАС) в виду высокой распространенности обеих патологий [1,2]. Частой причиной регистрации суточного профиля «нон-диппер», характеризующегося отсутствием достаточного снижения артериального давления (АД) во время ночного сна, становится синдром ОАС. По литературе, даже при нормальных значениях АД в дневные часы, у 84% пациентов с ОАС выявляется паттерн «нон-диппер», являющийся значимым предиктором поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [3]. Согласно недавно опубликованному мета-анализу у пациентов с ОАС, риск развития паттерна non-dipper выше в 1,5 раза [4].

Особая актуальность проблемы коморбидности АГ и обструктивного апноэ во сне связана с тем, что нарушения вегетативной регуляции и гипоксемия формируют порочный круг, усугубляющий кардио-метаболические риски у этих пациентов. При ОАС перемежающаяся гипоксия стимулирует выброс катехоламинов, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что стимулирует развитие фиброза и ремоделирования сосудов, способствуя устойчивой гипертензии [5]. Широко известно, что воспаление играет роль в патофизиологии АГ. В ряде исследований показано, что ОАС способствует повышению уровней циркулирующих воспалительных маркеров, что проявляется увеличением воспалительных индексов (соотношение абсолютного количества нейтрофилов/лимфоцитов, моноцитов/лимфоцитов, тромбоцитов/лимфоцитов), также оказывает неблагоприятное влияние на толщину

комплекса интима-медиа артерий и развитие атеросклероза [6,7,8]. Недавно появился новый воспалительный и прогностический маркер «индекс системного иммуновоспаления» (SII), представляющий собой соотношение тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты.

Цель исследования заключалась в определении ассоциации воспалительных биомаркеров крови с патологическим профилем АД (non-dipper) у пациентов с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна.

Материалы и методы. С сентября 2023 года по декабрь 2024 года на базе лечебно-реабилитационного центра «Шаги» (ООО «Медицинская практика») и кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко проведено открытое исследование случай-контроль, обследовано 160 пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией. В работу включено 106 пациентов в возрасте 60-74 года (60 мужчин и 46 женщин), подписавших информированное согласие на участие в исследовании и имевших степень ночного снижения АД при суточном мониторинге (СМАД) от 0% до 20%. Критерии не включения – возраст младше 60 и старше 74 лет, ОАС легкой (ИАГ < 15) или тяжелой степени (ИАГ > 30), по результатам СМАД – повышение АД в ночные часы или снижение более 20%, заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания в тяжелой стадии/декомпенсации, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, онкозаболевания в анамнезе.

Диагноз АГ поставлен в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2022) [9]; обструктивного апноэ сна – рекомендациями Российского общества сомнологов

«Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых» (2018) [10].

Всем пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ и АД (Кардиотехника-04-АД-3(М), СПб, Россия) с регистрацией АД каждые 30 минут с 06:00 до 22:00 и каждый час с 22:00 до 06:00, оценкой средних показателей систолического и диастолического АД и изменений, которые определяют циркадные циклы. Диагностическим критерием АГ является АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. в течение 24 часов, $\geq 135/85$ мм рт. ст. для среднего значения днем и $\geq 120/70$ для среднего значения ночью. У пациентов при снижении АД на 10-20% (при СМАД) был идентифицирован паттерн «dipper», при снижении АД на 0-9%, – «non-dipper». Для подтверждения ОАС и оценки индекса апноэ-гиппноэ (ИАГ) проведена полисомнография («Нейрон спектр-СМ», Россия). Риск ОАС оценивали с помощью шкалы сонливости Эпворта (ESS) [11].

По стандартной методике проводилось определение количества лейкоцитов (с оценкой лейкоцитарной формулы) и тромбоцитов в общем анализе крови. Затем выполнен расчёт соотношения абсолютного количества нейтрофилов (N) и лимфоцитов (L) – индекс $NLR=N/L$, тромбоцитов (P) и лимфоцитов (L) – индекс $PLR=P/L$, моноцитов (M) и лимфоцитов (L) – индекс $MLR=M/L$ и системный воспалительный индекс (SII) = количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов / количество лимфоцитов.

Все пациенты получали антигипертензивную терапию в соответствии с рекомендациями [2]: из них один препарат принимали – 7 чел (6,6%), два препарата – 84 (79,2%), а 15 чел. (14,2%) трехкомпонентную терапию. Все пациенты, принимавшие по одной таблетке (один препарат или фиксированную комбинацию), принимали таблетки утром; те, кто принимал по две таблетки, принимали одну – утром, а другую – через 12 часов. Не было пациентов, принимавших более двух таблеток.

Для статистического анализа материала использована программа StatTech v.4.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Качественные данные были представлены в виде частоты встречаемости и процентов, для их сравнения использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. При распределении отличном от нормального, количественные данные представлены как медиана и межквартильный размах (IQR), для их сравнения применялся U-критерий Манна-Уитни. Для оценки дискриминационной способности биомаркеров различать участников «dipper» и «non-dipper» был проведен ROC – анализ с расчётом площади под кривой ROC (AUC). Показателем статистической значимости считалось $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 106 человек, включенных в исследование, 1 группу составили 57 человек (53,8%), имевших суточный профиль «dipper», и группу 2 – 49 человек (46,2%), с суточным профилем «non-dipper». Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Таким образом, пациенты с АГ и ОАС при наличии патологического профиля суточной динамики АД (non-dipper) имели более высокий индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к бедрам

ОТ/ОБ, и окружность шеи, уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (как в дневные часы, так и во время сна), частоту сердечных сокращений (ЧСС), индекс апноэ-гиппноэ. Балл по шкале сонливости Эпворта (ESS) у пациентов с типом «dipper» соответствовал легкой, в то время как у «non-dipper» – умеренной степени сонливости. Анализ липидного спектра позволил установить сопоставимые показатели общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), в то время как имелись достоверные различия по индексу атерогенности ТГ / ЛПВП ($p < 0,01$). При оценке коморбидной патологии пациенты обеих групп были сопоставимы.

До сих пор активно изучается роль воспаления в патогенезе паттерна «non-dipper» у пациентов с АГ. В исследовании Drozd A. et al (2022) повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка был выявлен у пациентов с АГ, имевших «non-dipper»-паттерн и ОАС [12]. Показатели, полученные на основе общего анализа крови, в настоящее время рассматриваются в качестве маркеров воспаления, в том числе соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), индекс системного иммунновоспаления (SII) [13]. В проведенном нами исследовании изучены маркеры воспаления у пациентов пожилого возраста с АГ и ОАС в зависимости от профиля суточной динамики АД (*таблица 2*).

Проведённый анализ позволил установить, отсутствие статистически достоверных различий между группами пациентов с суточным профилем «dipper» и «non-dipper» по количеству лейкоцитов, их подтипов. При этом пациенты пожилого возраста с АГ и ОАС с профилем суточной динамики АД «non-dipper» имели достоверно более высокие значения количества тромбоцитов ($p < 0,05$) и индексов NLR ($p < 0,01$), PLR ($p < 0,05$), MLR ($p < 0,05$), SII ($p < 0,01$).

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи суточной динамики АД «non-dipper» с показателями, имевшими достоверные различия в изучаемых группах. Результаты представлены в *таблице 3*.

Наиболее высокая корреляционная связь установлена между суточным профилем АД «non-dipper» и индексом SII (*рисунок 1*).

Зависимость профиля АД «non-dipper» от индекса SII описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{non-dipper}} = 0,002 \times X_{\text{SII}} - 0,553$, то есть при увеличении индекса SII на 1 у.е. увеличивается вероятность появления паттерна «non-dipper» на 0,002, что объясняет 57,3% дисперсии «non-dipper» наблюдаемой в данном исследовании. Далее была проведена оценка классифицирующей способности биомаркеров для дифференциации «dipper» от «non-dipper» с оценкой площади под ROC-кривой (AUC) (*Таблица 4*).

Наилучшие AUC были определены для индекса TyG 0,937 (95% ДИ 0,889–0,985) и индекса SII 0,948 (0,904–0,992) (*рисунок 2 А, Б*).

Клиническая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1

Clinical characteristics of patients participating in the study

Показатель, ед. измерения	Группа 1 n=57 (dipper)	Группа 2 n=49 (non-dipper)	p - value
Возраст, лет	69,5 [67,4; 72,9]	71,3 [68,0; 73,1]	0,235
Мужчины/женщины, n (%)	27/30 (47,4/52,6)	26/23 (53,1/46,9)	0,559
ИМТ, кг/м ² Ме [IQR]	28,1 [25,8; 33,9]	29,3 [26,9; 38,2]	0,721
ОТ/ОБ, Ме [IQR]	1,02 [0,98; 1,04]	1,04 [1,00; 1,06]	0,036*
ОШ см, Ме [IQR]	42,00 [41,00; 42,00]	42,00 [42,00; 43,00]	0,016*
болезни системы кровообращения n (%)	57 (100)	49 (100)	
АГ, n (%)	57 (100)	49 (100)	
ИБС, n (%)	27 (47,4)	29 (59,2)	0,300
ХСН, I-II ФК по NYHA, n (%)	38 (66,7)	34 (69,4)	0,512
патология желудочно-кишечного тракта, n (%)	46 (80,7)	35 (71,4)	0,262
ХОБЛ, n (%)	16 (28,1)	15 (30,6)	0,529
патология опорно-двигательного аппарата n (%)	29 (50,9)	27 (55,1)	0,364
САД, мм.рт.ст., Ме [IQR]	127,00 [119,00-138,50]	134,00 [130,00; 136,00]	0,032*
САД мм.рт.ст., Ме [IQR] (во время сна)	112,00 [109,00-120,00]	125,50 [120,30-130,20]	<0,001*
ДАД, мм.рт.ст., Ме [IQR]	76,00 [74,00; 80,00]	80,00 [78,00; 84,00]	<0,001*
ДАД мм.рт.ст., Ме [IQR] (во время сна)	66,00 [56,00-78,00]	75,00 [70,00-83,00]	0,001*
ЧСС, уд в мин, Ме [IQR]	72,00 [70,00; 78,00]	78,00 [75,00; 82,00]	<0,001*
Общий холестерин (ммоль/л)	5,16 [4,55; 5,77]	5,21 [4,63; 5,78]	0,677
ХСЛПНП (ммоль/л)	2,10 [1,90; 2,20]	2,10 [2,00; 2,38]	0,080
ХСЛПВП (ммоль/л)	1,10 [1,00; 1,30]	1,10 [1,00; 1,20]	0,074
ТГ (ммоль/л)	1,98 [1,32; 3,07]	2,06 [1,81; 3,01]	0,124
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,82 [1,62; 1,98]	2,05 [1,67; 2,42] **	<0,001*
ИАГ, Ме [IQR]	17,00 [17,00; 18,00]	20,50 [18,00; 24,00]	<0,001*
Шкала сонливости, Ме [IQR]	9,00 [8,00; 10,00]	13,00 [10,00; 14,00]	<0,001*
Ингибиторы РААС, n (%)	57 (100)	49 (100)	
β-адреноблокаторы, n (%)	27 (47,4)	26 (53,1)	0,331
БКК, n (%)	20 (35,1)	17 (34,7)	0,738
Диуретики, n (%)	3 (5,3)	5 (10,2)	0,348

Примечание: *p<0,05 – между группами 1 и 2; ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к бедрам; ОШ – окружность шеи; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды; ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Note: *p<0.05 – between groups 1 and 2; BMI – body mass index; WHR – waist-to-hip ratio; NGC – neck circumference; AH – артериальная гипертензия; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; LDL – Low-Density Lipoproteins; HDL – High-Density Lipoproteins; TG – Triglycerides; IAG – apnea-hypopnea index; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; CCBs – calcium channel blockers.

Таблица 2

Лабораторные показатели исследуемой группы пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна, Ме [IQR]

Table 2

Laboratory parameters of the study group of elderly patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea, Ме [IQR]

Показатель, ед. измерения	Группа 1 n=57 (dipper)	Группа 2 n=49 (non-dipper)	p - value
Гемоглобин, г/л	138 [136; 144]	141 [138; 145]	0,421
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,9 (5,5; 8,3)	7,1 [5,5; 8,5]	0,096
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,1 [3,3; 5,1]	4,4 [3,2; 5,2]	0,941
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	2,4 [1,8; 3,1]	2,2 [1,7; 2,8]	0,092
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,42 [0,32; 0,51]	0,47 [0,35; 0,58]	0,051
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	265 [220; 310]	291 [237; 350]	0,017*
NLR	1,71 [1,60; 2,01]	2,03 [1,65; 2,24]	0,006**
PLR	110,4 [81,0-172,2]	132,3 [85,7; 205,9]	0,012*
MLR	0,18 [0,11; 0,28]	0,21 [0,13; 0,34]	0,045*
SII	452,7 [234,2; 878,3]	582,0 [270,9; 1070,6]	0,008**

Примечание: NLR – соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов; PLR – тромбоцитов и лимфоцитов; MLR – моноцитов и лимфоцитов; SII = количество тромбоцитов × нейтрофилов/ лимфоцитов.

Note: NLR – neutrophil to lymphocyte ratio; PLR – platelets and lymphocytes; MLR – monocytes and lymphocytes; SII = number of platelets × neutrophils/ lymphocytes.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи индекс апноэ-гиппноэ с изучаемыми параметрами

Table 3

Correlation analysis findings regarding of the relationship between the apnea-hypopnea index and the parameters studied

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	P
NLR- non-dipper	0,377	Умеренная	< 0,001*
MLR- non-dipper	0,404	Умеренная	< 0,001*
PLR- non-dipper	0,594	Заметная	< 0,001*
SII - non-dipper	0,776	Высокая	< 0,001*

Примечание: NLR – соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов; PLR – тромбоцитов и лимфоцитов; MLR – моноцитов и лимфоцитов; SII = количество тромбоцитов × нейтрофилов/ лимфоцитов; * $p < 0,001$.

Note: NLR – neutrophil to lymphocyte ratio; PLR – platelets and lymphocytes; MLR – monocytes and lymphocytes; SII = number of platelets × neutrophils/ lymphocytes; * $p < 0,001$.

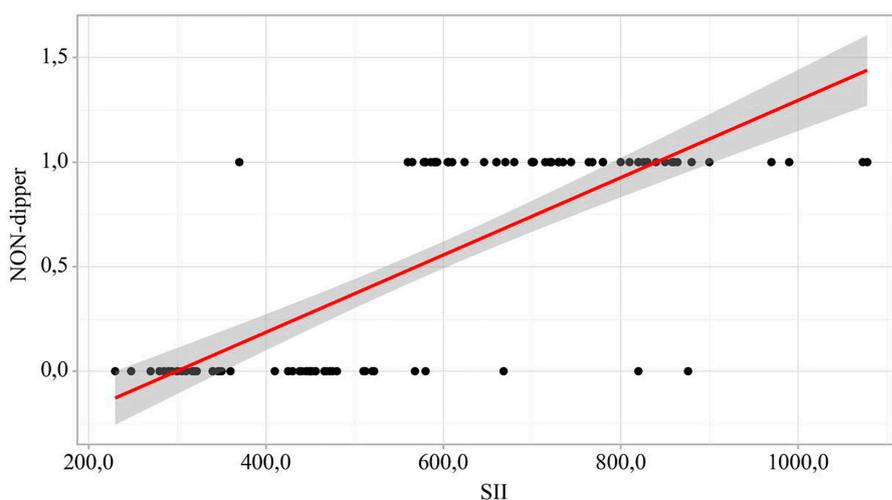


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость «non-dipper» от индекса SII.

Fig. 1. Regression function graph characterizing the «non-dipper» dependence upon SII.

Результаты ROC-анализа для классификации пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна в зависимости от паттерна dipper и non-dipper

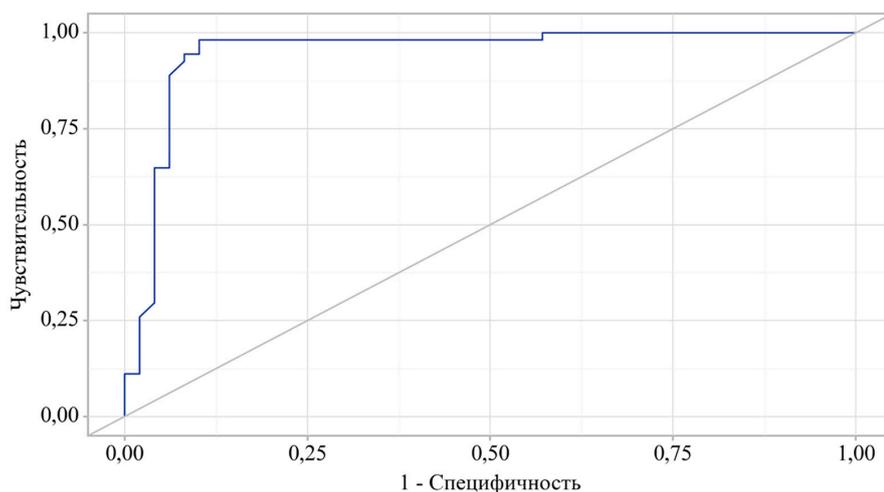
Table 4

ROC analysis findings for classifying elderly patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea, based on the dipper/non-dipper pattern

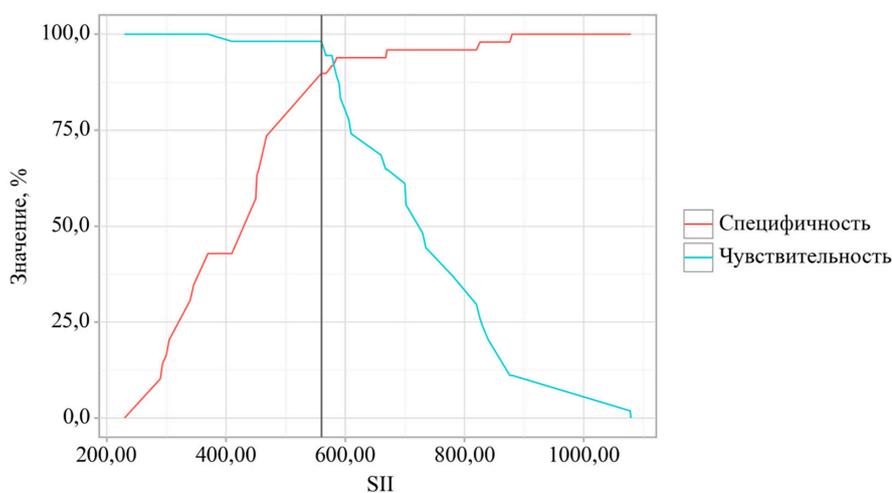
Переменная	AUC (95% ДИ)	P	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	точка cut-off
NLR	0,654 (0,549– 0,759)	0,018	67,9	51,0	1,820
MLR	0,619; (0,562– 0,806)	0,019	64,1	55,7	0,209
PLR	0,635 (0,528– 0,742)	0,007	71,2	58,8	129,00
SII	0,948 (0,904– 0,992)	<0,001	98,1	89,8	560,00

Циркадные паттерны гипертонии, классифицируемые как «диппер» и «нон-диппер», влияют на риск сердечно-сосудистых заболеваний и взаимосвязаны с биомаркерами системного воспаления [14]. Имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что иммунная система, клетки адаптивного и врождённого иммунитета необходимы для возникновения и поддержания фиброза, воспаления, что приводит к дисфункции эндотелия (ДЭ), артериальной гипертензии и повреждению органов-мишеней [15]. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между ДЭ и АГ, а также в роли ДЭ в качестве связующего звена

между ОАС и АГ [16]. Более выраженная дисфункция эндотелия и, соответственно, воспалительный процесс диагностируется у пациентов, имеющих гипертензию с суточным профилем «non-dipper» по сравнению с теми, кто имеет суточный профиль «dipper» [4]. В исследовании Vazquez-Agra N. (2022) было показано, что нарушение циркадного профиля АД может усугублять хроническое воспаление, однако изучены были такие показатели, как количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, средний возраст включенных в работу пациентов составил 54 года [17]. В метаанализе Cuspidi C. et al. (2019) [4], включавшем 14 исследований (2519 участников) показано, что



A/A



Б/В

Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность SII при прогнозировании «non-dipper» (А), анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений (Б).

Fig. 2. ROC curve characterizing the discriminatory ability of SII in predicting «non-dipper» (A), analysis of the sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values (B).

пациенты с гипертензией «non-dipper» имели достоверно более высокое соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), чем с «dipper» ($117,7 \pm 35,2$ против $100,9 \pm 30,5$, $p=0,001$), однако только в 3 из них, анализировались данные лиц старших возрастных групп. В исследовании [18] медиана PLR была значительно выше в группе «non-dipper», чем в группе «dipper» [132,15 (диапазон: 69,64-400) против 117,0 (диапазон: 53,52-192,26), $p=0,001$], однако в анализ были включены только пациенты среднего возраста. В проведенном нами исследовании установлено, что у пациентов пожилого возраста с АГ и ОАС при наличии суточного профиля АД «non-dipper» индекс PLR был достоверно выше ($p=0,012$), чем у пациентов «dipper», между индексом PLR и профилем «non-dipper» имела место заметная прямая корреляционная связь ($p=0,594$, $p<0,001$).

В современных исследованиях установлена роль иммунных клеток в патогенезе гипертензии [14, 19] и показана ключевая роль нейтрофилов и моноцитов в развитии сосудистых повреждений при АГ [19].

Считается, что нейтрофилы могут способствовать выделению хемокинов/цитокинов и поддерживать провоспалительный фенотип, приводя к дисфункции эндотелия и развитию АГ [15]. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) является простым и доступным маркером воспаления, который положительно коррелирует с артериальным давлением и повышен у пациентов с профилем АГ «non-dipper» по сравнению с гипертензией «dipper» [20].

В недавних исследованиях внимание стало уделяться такому показателю системного воспаления, как соотношение моноцитов и лимфоцитов (MLR). В недавнем перекрестном исследовании соотношение лимфоцитов и моноцитов было отрицательно связано с распространенностью гипертензии [21], а также показана его прогностическая ценность для различения «dipper» и «non-dipper» профиля АД у пациентов с гипертензией и стабильной ИБС [22].

В проведенном исследовании медиана как NLR была значительно выше в группе «non-dipper» (2,03; 1,65-2,24), чем в группе «dipper» (1,71; 1,60-2,01)

($p=0,006$), так и медиана MLR (0,21 [0,13; 0,34] против 0,18 [0,11; 0,28]) ($p=0,045$). Кроме того, установлено, что у пациентов пожилого возраста с АГ и ОАС при наличии суточного профиля АД «non-dipper» между индексом NLR и профилем «non-dipper» имела место умеренная прямая корреляционная связь ($p=0,377$, $p<0,001$), MLR и non-dipper ($p=0,404$, $p<0,001$). В тоже время значения AUC для NLR (0,654), MLR (0,619) и PLR (0,635) были ниже 0,7, что указывает на умеренную прогностическую точность в качестве предиктора для гипертонии типа «non-dipper».

В последние несколько лет для оценки прогноза у пациентов с ССЗ используется индекс SII, представляющий собой соотношение клеток периферической крови – тромбоциты, нейтрофилы и лимфоциты [23], который показал взаимосвязь с толщиной интимомедии сонных артерий у пациентов с гипертонией [24], с утренним повышением АД у пациентов с гипертонией [25].

Медиана SII в нашем исследовании была значительно выше у пациентов пожилого возраста с «non-dipper» (582,0 [270,9; 1070,6]), чем с «dipper» (452,7 [234,2; 878,3]) гипертонией ($p=0,008$), что указывало на усиление воспалительной реакции при гипертонии с паттерном «non-dipper».

Результаты корреляционного анализа установили высокую прямую связь ($p=0,776$, $p<0,001$) SII с паттерном «non-dipper», а так же анализ AUC и ROC-кривой указывали на SII как на наиболее надёжный критерий, имеющий высокую прогностическую точность в качестве предиктора для гипертонии типа «non-dipper».

Выводы. Пациенты с АГ и обструктивным апноэ во сне, у которых суточный профиль артериального давления характеризуется как non-dipper имеют более высокие значения биомаркеров воспаления, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению. Индекс SII можно использовать в качестве легко рассчитываемого вспомогательного биомаркера, который позволяет более точно выявлять пациентов с «non-dipper» гипертонией среди пациентов пожилого возраста с ОАС.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котолупова О.В., Крючкова О.Н. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертонии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – №29(2). – С.45–57.
Kotolupova OV, Krjuchkova ON. Osobennosti pokazatelej sutochnogo monitorirovanija arterial'nogo davlenija u pacientov

s kombinaciej arterial'noj gipertenzii i sindroma obstruktivnogo apnoje sna: issledovanie sluchaj-kontrol' [Features of daily blood pressure monitoring in patients with a combination of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study]. [Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik]. 2022; 29(2): 45–57. (In Russ.)

- DOI:10.25207/1608-6228-2022-29-2-45-57
2. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., [и др.]. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – №29(9). – С. 6117.
Kobalava Zh.D, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial'naja gipertenzija u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii 2024 [2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2024;29(9):6117. (In Russ.)
DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
3. Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Баженова О.В., Гришина И.Ф. Что важно знать врачу-интернисту о сне? // Уральский медицинский журнал. 2023. – №22(1). – С.120-126.
Brodovskaya TO, Grischenko OO, Bazhenova OV, Grishina IF. Chto vazhno znat' vrachu-internistu o sne? [What is important for an internist to know about sleep?]. Ural'skij medicinskiy zhurnal [Ural medical journal]. 2023;22(1): 120-126. (In Russ.)
DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-1-120-126
4. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin. Med. 2019;8:1367.
DOI: 10.3390/jcm8091367
5. Осипова О.А., Гостева Е.В., Петричко Т.А., [и др.]. Роль биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в ремоделировании миокарда у пациентов со стабильной хронической ишемической болезнью сердца и обструктивным апноэ сна // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №22(12). – С.3819.
Osipova OA, Gosteva EV, Petrichko TA, et al. Rol' biomarkerov obmena kollagena i sistemnogo vospaleniya v remodelirovanii miokarda u pacientov so stabil'noj hronicheskoj ishemichejskoj bolezni'ju serdca i obstruktivnym apnoje sna [The role of biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation in myocardial remodeling in patients with stable chronic coronary heart disease and obstructive sleep apnea]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]. 2023;22(12):3819. (In Russ.)
DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3819
6. Zhou M, Guo B, Wang Y. et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. Angiology. 2017;68(7):575–583.
DOI:10.1177/0003319716665985
7. Liao L-J, Cho T-Y, Huang T-W. Assessment of carotid artery intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol. 2017;42(5):974–978.
DOI: 10.1111/coa.12823
8. Осипова О. А., Гостева Е. В., Жернакова Н. И., [и др.]. Особенности суточного профиля артериального давления и системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с обструктивным апноэ сна // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №22(9). – С.3705.
Osipova OA, Gosteva EV, Zhernakova NI, et al. Osobennosti sutochnogo profilja arterial'nogo davlenija i sistemnogo vospaleniya u bol'nyh stabil'noj ishemichejskoj bolezni'ju serdca s obstruktivnym apnoje sna [24-hour blood pressure profile and systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with obstructive sleep apnea]. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2023;22(9):3705. (In Russ.)
DOI:10.15829/1728-8800-2023-3705
9. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации (проект) // Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, – 2022. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo; Rossijskoe nauchnoe medicinskoje obshchestvo terapevtov [Russian Society of Cardiology; Russian Scientific Medical Society of Internists.] Arterial'naja gipertenzija u vzroslyh; Klinicheskie rekomendacii (proekt) [Arterial Hypertension in Adults. Clinical Recommendations (draft)]. 2022. (In Russ.)
URL: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf?ysclid=mkpilhwei181711428

10. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., [и др.] Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых (2018). Рекомендации Российского общества сомнологов // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 35. - С. 34-45. Buzunov RV, Pal'man AD, Mel'nikov AYU, et al. Diagnostika i lechenie sindroma obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh; Rekomendacii Rossijskogo obshchestva somnologov [Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults; Recommendations of the Russian Society of Sociologists]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2018;35:34-45. (In Russ.)
11. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis.* 2008;196:429-431. DOI: 10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf
12. Drozd A, Kotłęga D, Nowacki P, et al. Fatty Acid Levels and Their Inflammatory Metabolites Are Associated with the Nondipping Status and Risk of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Stroke Patients. *Biomedicines.* 2022;10(9):2200. DOI: 10.3390/biomedicines10092200
13. Васильева Л.В., Гостева Е.В., Суслова Е.Ю. [и др.] Связь системного воспаления с тяжестью обструктивного апноэ сна у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких // Практическая медицина. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 53-57. Vasil'eva LV, Gosteva EV, Suslova EYu, et al. Svyaz' sistemnogo vospaleniya s tyazhest'yu obstruktivnogo apnoe sna u muzhchin pozhilogo vozrasta s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Association of systemic inflammation with the severity of obstructive sleep apnea in elderly men with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya medicina* [Practical medicine]. 2024; 22(1): 53-57. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2024-1-53-57
14. Özyaşar M, Memioğlu T. Comparative analysis of systemic inflammatory biomarkers on dipper and non-dipper hypertension phenotypes. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(19):e42371. DOI: 10.1097/MD.00000000000042371
15. Araos P, Figueroa S, Amador CA. The Role of Neutrophils in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8536. DOI: 10.3390/ijms21228536
16. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – №18(6). – С.62–68. Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Drapkina OM. Disfunkcija jendotelija pri arterial'noj gipertenzii: prichina ili sledstvie? [Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2019;18(6):62–68. (In Russ.) DOI:10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
17. Vazquez-Agra N, Marques-Afonso AT, Cruces-Sande A, et al. Are Differences in Inflammatory Markers between Patients with and without Hypertension-Mediated Organ Damage Influenced by Circadian Blood Pressure Abnormalities? *Journal of clinical medicine.* 2022; 11(5): 1252. DOI:10.3390/jcm11051252
18. Bayrakci N, Ozkayar N, Akyel F, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammation marker in non-dipper hypertensive patients. *Hippokratia.* 2015;19(2):114-118.
19. Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *British journal of pharmacology.* 2019; 176(12): 1818–1828. DOI:10.1111/bph.14427
20. Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension. *Clinical and experimental hypertension.* 2013; 35(8): 570–573. DOI:10.3109/10641963.2013.764893
21. Xu J-P, Zeng R-X, Zhang Y-Z, et al. Systemic Inflammation Markers and the Prevalence of Hypertension: A NHANES Cross-Sectional Study. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2023; 46(4): 1009–1019. DOI: 10.1038/s41440-023-01195-0
22. Drugescu A, Roca M, Zota IM, et al. Relationships between Easily Available Biomarkers and Non-Dipper Blood Pressure Pattern in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Life (Basel).* 2023;13(3):640. DOI: 10.3390/life13030640
23. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European journal of clinical investigation,* 2020;50(5): e13230 DOI: 10.1111/eci.13230
24. Çirakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clinical and experimental hypertension (New York: 1993).* 2021; 43(6): 565–571. DOI: 10.1080/10641963.2021.1916944
25. Saylik F, Sarıkaya R. Can Systemic Immune-Inflammation Index Detect the Presence of Exaggerated Morning Blood Pressure Surge in Newly Diagnosed Treatment-Naive Hypertensive Patients? *Clinical and experimental hypertension (New York: 1993).* 2021;43(8): 772–779. DOI: 10.1080/10641963.2021.1960366

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ВАСИЛЬЕВА ЛЮДМИЛА ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID: 0000-0002-9900-556X, докт. мед. наук, профессор, e-mail: ludmilvasil@mail.ru;

заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091.

БРЕЖНЕВА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID: 0009-0002-0491-0127, e-mail: yanavr@mail.ru;

врач-кардиолог БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 1» Россия, 394087, Воронеж, Тимирязева, 23.

КУПЦОВ МИХАИЛ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID: 0009-0005-5156-4089, e-mail: mikhail@yandex.ru;

заведующий отделением медицинской реабилитации БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» Россия, 394065, Воронеж, пр. Патриотов, 23. Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091.

ПОПОВ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID: 0000-0002-7914-0756, e-mail: yanavr@mail.ru;

врач ООО МЦ «Альдомед» Россия, 397500, Воронежская область, г. Бутурлиновка, ул. Карла Маркса, 55. Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091.

ABOUT THE AUTHORS:

LUDMILA V. VASILYEVA, ORCID: 0000-0002-9900-556X,

Dr. sc. med., Professor; e-mail: ludmilvasil@mail.ru; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091.

NATALIA A. BREZHNEVA, ORCID: 0009-0002-0491-0127,

e-mail: yanavr@mail.ru; Cardiologist, Voronezh City Clinical Polyclinic No. 1, 23 Timiryazev str., 394087 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091.

MIKHAIL A. KUPTSOV, ORCID: 0009-0005-5156-4089,

e-mail: mikhail@yandex.ru; Head of the Department of Medical Rehabilitation, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, 23 Patriotov Ave, 394065 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091.

SERGEI YU. POPOV, ORCID: 0000-0002-7914-0756,

e-mail: yanavr@mail.ru; Physician, Aldomed Medical Center, 55 Karl Marx str., 397500 Buturlinovka, Voronezh Region, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091.

СУСЛОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА, ORCID: 0000-0002-5407-0384, канд. мед. наук, e-mail: suslova_ekaterina2502@mail.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10. Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091; +79515670212 (Автор, ответственный за переписку).

ГОСТЕВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-8771-2558, SCOPUS Author ID: 56535345800, докт. мед. наук, профессор, e-mail: yanavrn@yandex.ru ; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

КЛЮШНИКОВ НИКОЛАЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID: 0000-0001-6337-7129, канд. мед. наук, e-mail: klushnikowww@yandex.ru ; заведующий первичным неврологическим отделением БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №8», 394090, Россия, Воронеж, ул. Ростовская, 90. Тел.: +7 (473) 212-02-55 доп. *1091.

EKATERINA YU. SUSLOVA, ORCID: 0000-0002-5407-0384, Cand. sc. med., e-mail: suslova_ekaterina2502@mail.ru ; Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091; +79515670212. (Corresponding Author).

ELENA V. GOSTEVA, ORCID: 0000-0002-8771-2558, SCOPUS Author ID: 56535345800, Dr. sc. med., Professor; e-mail: yanavrn@yandex.ru; Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya str., 394036 Voronezh, Russia.

Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091; Professor at the Department of Advanced Internal Medicine, Belgorod State University,

85 Victory str., 308015 Belgorod, Russia.

NIKOLAJ I. KLYUSHNIKOV, ORCID: 0000-0001-6337-7129, Cand. sc. med., e-mail: klushnikowww@yandex.ru ; Head of the Primary Neurological Department, Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 8, 90 Rostovskaya str., 394090 Voronezh, Russia. Tel.: +7 (473) 212-02-55 ext. *1091.