

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 85-92.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 85-92

Обзор литературы
УДК: 616.24-008.444-08
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92

ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Светлана Сергеевна Рубина ¹, Ирина Илларионовна Макарова ²

^{1,2} ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

¹ rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>

² iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

Аннотация

Введение. За последние годы были получены доказательства не только широкой распространенности обструктивного апноэ сна (ОАС) в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами. **Цель** написания обзорной статьи — необходимость анализа современного состояния этиопатогенеза, клиники обструктивного апноэ сна с обозначением более перспективных подходов лечения и выделение факторов риска его развития. **Материалы и методы.** Анализ публикаций проведен за период 2016-2021 гг. на основе данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций MEDLINE, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Для обзора отобран 61 источник. **Результаты и обсуждение.** Обструктивное апноэ сна широко представлено в группе нарушений сна и сопоставляется с рядом клинических состояний: заболеваниями сердечно-сосудистой системы (острое нарушение мозгового кровообращения, резистентная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушение сердечного ритма), эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз, метаболический синдром, ожирение), офтальмологической патологией (нейрооптикопатии), внезапной смертью и др. Выраженная дневная сонливость вследствие ОАС является не только медицинской, но и социальной проблемой из-за увеличения травматизма, несчастных случаев на производстве и на дорогах, снижения производительности труда. **Заключение.** Внедрение комплексного междисциплинарного подхода к стандартам диагностики позволит улучшить выявление и лечение обструктивного апноэ сна, повысить качество жизни пациентов. Изменение образа жизни и использование PAP-терапии у пациентов с ОАС является в настоящее время наиболее адекватным направлением в лечении данной патологии. Высокая распространенность, серьезные последствия для здоровья нации и экономики диктуют необходимость дальнейшего изучения маркеров этого заболевания для раннего прогнозирования и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний, ассоциированных с обструктивным апноэ сна.

Ключевые слова: храп, обструктивное апноэ сна, индекс апноэ-гипопноэ, PAP-терапия.

Для цитирования: Рубина, С. С. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему / С. С. Рубина, И. И. Макарова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 85-92. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.

@ Рубина С.С., Макарова И.И., 2021

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEMSvetlana S. Rubina¹, Irina I. Makarova²^{1,2} Tver State Medical University, Tver, Russia¹ rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>² iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>**Abstracts**

Introduction. In recent years, there has been evidence not only of the widespread prevalence of the obstructive sleep apnea (OSA) in the population, but also of the progression of the disease in the dynamic follow-up of patients. **The purpose** of this review article is to analyze the current state of etiopathogenesis, clinics of obstructive sleep apnea and to identify more promising treatment approaches and risk factors for its development. **Materials and methods.** The analysis of publications was performed for the period 2016-2021 on the basis of data from Elibrary, the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, the bibliographic database of medical publications MEDLINE, created by the US National Library of Medicine. Sixty-one sources were selected for the review. **Results and discussion.** Obstructive sleep apnea is widely represented in the group of sleep disorders and is correlated with a number of clinical conditions: cardiovascular diseases (acute cerebrovascular disease, resistant arterial hypertension, coronary heart disease, heart rhythm disorder), endocrine system (diabetes mellitus, hypothyroidism, metabolic syndrome, obesity), ophthalmological pathology (neurooptikopathies), sudden death, etc. Severe daytime sleepiness due to OSA is not only a medical but also a social problem due to increased injury rates, accidents at work and on the road, and decreased labor productivity. **Conclusion.** The introduction of a comprehensive interdisciplinary approach to diagnostic standards will improve the detection and treatment of obstructive sleep apnea and improve the quality of life of patients. Change of lifestyle and use of PAP-therapy in patients with OSA is currently the most adequate direction in the treatment of this pathology. High prevalence, serious consequences for the nation's health and economy dictate the need for further study of markers of this disease for early prediction and primary prevention of cardiovascular diseases and diseases associated with obstructive sleep apnea.

Keywords: snoring, obstructive sleep apnea, apnea-hypopnea index, PAP therapy.

For citation: Rubina, S. S. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem / S. S. Rubina, I. I. Makarova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 85-92. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>.

ВВЕДЕНИЕ

Обструктивное апноэ сна (ОАС) определяют как периодическую остановку дыхания или как события значительного снижения поступления воздуха через верхние дыхательные пути (ВДП) при сохранении работы мускулатуры грудной клетки и живота, что сопровождается снижением сатурации и проявляется нарушением сна, храпом и дневной сонливостью [1]. ОАС может быть как самостоятельным, так и развивающимся при других патологиях [2].

За последние годы в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях были получены доказательства не только широкой распространенности ОАС в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами [3].

В работе М.Н. Болотовой и соавт. [4] показано, что частота ОАС у лиц старше 30 лет составляет от 2 до 10%. В более старших возрастных группах встречаемость ОАС увеличивается: в возрасте 40-49 лет диагностируется в 38,89% случаев, 50-59 лет — в 53,21%, 60-69 лет — 50,00%, 70 лет и более — 58,82% [5]. Выявлено, что у мужчин ОАС встречается в три раза чаще, чем у женщин [6]. Гендерные отличия распространенности заболевания можно объяснить анатомией верхних дыхательных путей: у мужчин их просвет гораздо меньше, чем у женщин из-за скопления жира в области шеи [6]. Следует отметить и воздействие половых гормонов на регуляцию дыхания. В исследовании F.C.

Baker et al. [7] показано, что у женщин с переходом в климактерический период риск развития апноэ возрастает.

Представленная выше эпидемиология ОАС демонстрирует, что данная патология довольно часто встречается в мире и, вполне вероятно, что тенденция к увеличению продолжительности жизни будет способствовать ее росту. Возраст и мужской пол являются факторам риска развития ОАС.

Цель работы — необходимость анализа современного состояния этиопатогенеза, клиники обструктивного апноэ сна с обозначением более перспективных подходов лечения и выделение факторов риска его развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ опубликованных работ отечественных и иностранных ученых по изучаемой проблеме на основе данных Elibrary, Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ, библиографической базы данных медицинских публикаций MEDLINE, созданной Национальной медицинской библиотекой США. Поиск научных источников проводился с помощью ключевых слов «храп», «обструктивное апноэ сна», «индекс апноэ-гипопноэ», «РАР-терапия» в сочетании с «эпидемиология», «этиопатогенез», «клиника», «методы лечения ОАС». Нами был отобран 61 источник, опубликованный в передовых и высокорейтинговых журналах за период 2016-2021 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиопатогенез. В основе ОАС лежит обструкция ВДП, предрасполагающими факторами которой являются увеличение податливости стенки ВДП, снижение давления в их просвете на разных уровнях, что может возникнуть при назальной обструкции, морфологических дефектах в области глотки, ретрогнатии и микрогнатии, гипотиреозе, акромегалии и ожирении [29]. Обсуждается роль ГАМК-ергической регуляции в поддержании тонуса мускулатуры дыхательных путей на разных уровнях. В дыхательном центре ГАМК — это классический тормозный нейромедиатор, контролирующей тоническое сокращение дыхательной мускулатуры. Агонисты ГАМК способствуют усилению ГАМК-ергического торможения и развитию obstructивной патологии ВДП [8].

Выявлены особенности гомеостаза сна у пациентов с ОАС. Отмечено, что при средней степени тяжести ОАС увеличивается длительность фазы быстрого сна, что является нарушением в физиологической системе гомеостаза сна. Показано, что за счет уменьшения фазы медленного сна снижается активность анаболических процессов во время сна. У пациентов с тяжелым течением ОАС сокращается общее время длительности всех фаз сна, что в свою очередь считается нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов, дезинтеграцией и перестройкой функциональной физиологической системы в патологическую систему гомеостаза сна [30].

Существует мнение, что возникающая при ОАС гипоксия, являясь стрессором, приводит к изменениям свободнорадикального гомеостаза и может лежать в основе возникновения окислительного стресса [31], который участвует в патогенезе большого количества патологических процессов [32].

Факторы риска. Помимо хорошо изученных факторов риска ОАС (возраст, пол, период после менопаузы, окружность шеи и ожирение) выделяют и другие факторы риска. К этим факторам относят курение и употребление алкоголя; врожденные особенности строения носоглотки (низко расположенное мягкое небо, удлинённый небный язычок), нижней челюсти (ретрогнатия и микрогнатия); приобретенная патология (аденоиды, полипы, искривление носовой перегородки); заболевания центральной и периферической нервной системы (инсульты, миодистрофии, миопатии); заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма); наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19p. Кроме того, выявлено, что акромегалия, гипотиреоз и сахарный диабет также являются факторами риска развития ОАС [33].

Таким образом, различные варианты причинных факторов у пациентов с ОАС формируют узость ВДП и малый просвет воздухопроводящего глоточного пространства, что является причиной обструкций ВДП, гипоксии жизненно важных органов, формирования патологической системы гомеостаза сна, нарушения в работе сердечно-сосудистой и других систем организма.

Клинические особенности. В 95% случаев клиническим симптомом являются жалобы на храп, затем на дневную сонливость и, значительно реже, на остановки дыхания во сне. Показано, что громкость храпа статистически значимо увеличивается по мере усиления степени тяжести ОАС [34].

Кроме того, пациенты отмечают жалобы на повышение артериального давления, преимуще-

ственно в утренние часы, утреннюю головную боль. Следует отметить, что выше описанные жалобы активно предъявляют лишь около 20% пациентов, поэтому часто ОАС диагностируется уже при развитии осложнений и продолжительное время остается без должного лечения [30].

А.Д. Пальманом в монографии «Обструктивное апноэ сна» представлены две группы клинических симптомов у пациентов с ОАС: ночные (храп, остановка дыхания, пробуждения, иногда с ощущением нехватки воздуха, учащенное ночное мочеиспускание, гастроэзофагеальный рефлюкс, потливость, сухость во рту, повышенная двигательная активность и гипнагогические галлюцинации) и дневные (утренние головные боли, избыточная дневная сонливость, ощущение усталости и разбитости после пробуждения и в течение дня, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, депрессия, раздражительность, снижение полового влечения и потенции) [29].

Особого внимания заслуживает нарушение когнитивных функций при ОАС. У пациентов с ОАС страдает долговременная вербальная и зрительная память, уязвимы исполнительные функции (переключение с одной задачи на другую, тормозная контроль, вовлечение оперативной рабочей памяти, гибкость мышления) и внимание [36]. В проспективных исследованиях было доказано, что ОАС повышает риск умеренных когнитивных расстройств и деменции [37].

Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гематологических показателей (лейкоциты, лимфоциты, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, ширина распределения эритроцитов, гематокрит) и тяжестью ОАС: чем выше ИАГ, тем больше отклонение уровней гематологических параметров [38]. Показано, что ОАС негативно влияет на липидный обмен и уровень креатинина крови [39].

У пациентов молодого и среднего возраста с ОАС и ожирением определены независимые предикторы раннего старения сердца: развитие гипертрофии миокарда левого желудочка и формирование диастолической дисфункции. Понимание возраста сердца поможет определить скорость биологического старения сердца и позволит оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОАС [40].

Все многообразие клинических проявлений ОАС не до конца оценивается специалистами и зачастую пропускается или соотносится с проявлениями других заболеваний. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм, который помог бы врачу за небольшое время на амбулаторном приеме предположить у пациента ОАС.

Уточнения требует вопрос, какие лекарственные средства принимает пациент. Следует обратить внимание, что выделяют лекарственные средства, которые отрицательно влияют на развитие ОАС: бензодиазепины, опиоидные средства, миорелаксанты, а также мужские гормоны [41].

Особого внимания заслуживает вопрос «ОАС и коморбидные заболевания». Так, в научной литературе описана высокая распространенность сочетания obstructивной патологии верхних и нижних дыхательных путей, основными из которой является бронхиальная астма, ОАС, хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ) [8]. В настоящее время доказана связь апноэ сна с такими

нозологическими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца, сердечная аритмия [9], сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и легочная гипертензия [3], резистентная артериальная гипертензия [10]. Апноэ сна особенно тяжелой степени ассоциируют с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [11]. Отмечено, что ОАС средней и тяжелой степени играет важную роль в развитии внезапной сердечной смерти, особенно у лиц молодого и среднего возраста [12].

В обзоре R. Dongetal отмечено, что ОАС выявлено у пациентов с цереброваскулярными болезнями в 61,4% случаях [13]. Кроме того, нарушение дыхания во сне связаны с высоким риском инсульта [14], что приводит к усугублению существующего раннее ОАС и развитию повторных сосудистых осложнений [15]. Потенциальные механизмы, объясняющие связь ОАС с нарушением мозгового кровообращения, включают в себя изменение перфузии головного мозга и колебания артериального давления во время эпизода апноэ, а также тромбоэмболический инсульт, вызванный ОАС-индуцированной фибрилляцией предсердий [16].

Р.В. Бузуновым описан «порочный круг», когда нарушение сна приводит к развитию ожирения, а в свою очередь ожирение способствует прогрессированию ОАС и усугублению обменных процессов [17]. Показана связь развития атеросклероза сонных артерий (СА) у пациентов с ОАС тяжелой и средней степени тяжести и избыточной массой тела [18]. Наряду с атеросклеротическими изменениями в СА, представлены данные о ремоделировании сосудов, повышающих биологический возраст пациентов с ОАС [19].

Выявлено, что ОАС повышает риск развития некоторых офтальмологических заболеваний, таких как, синдром «вялых век» (floppy eye lids syndrome), окклюзия вен сетчатки, неартериальная форма передней ишемической нейрооптикопатии, центральная серозная хориоретинопатия и глаукома [20]. Эти сведения указывают на то, что ОАС является независимым фактором риска развития данных заболеваний. Пациенты с сосудистой патологией органов зрения в сочетании с ОАС представляют группу высокого риска неоваскулярных осложнений и рецидивов локальных тромбоэмболических эпизодов [21]. Показаны механизмы развития неартериальной формы передней ишемической нейрооптикопатии при ОАС. Основным механизмом развития данного заболевания являются падение перфузионного давления в задних коротких цилиарных артериях, снабжающих кровью головку зрительного нерва, и нарушение ауторегуляции кровотока, связанное с изменением уровня артериального давления и ОАС. Значительное место при этом играет развивающийся дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами: оксидом азота и эндотелином. Авторами данного исследования отмечено, что уменьшение в крови у больных ОАС уровня кислорода дополнительно приводит к повреждению зрительного нерва [22].

Известно, что продолжительность гипопноэ при ОАС ассоциируется со снижением скорости клубочковой фильтрации [23]. Однако влияние ОАС на почечную функцию и прогноз для пациентов с хронической болезнью почек остается малоизученной проблемой.

Нарушения сна у пациентов с ОАС может быть причиной тиреоидной дисфункции вследствие нарушения в гипофизарно-тиреоидном звене системы нейроэндокринной регуляции [24].

В обзоре Н.А. Шнайдер и соавт. [35] указаны четыре основных промежуточных фенотипа ОАС: ожирение и ОАС, челюстно-лицевая дисморфия и ОАС, нарушение вентиляционного контроля и ОАС, нарушение циркадных ритмов сна и ОАС. При этом авторы статьи подчеркивают важность идентификации генов, которые их определяют.

Помимо медицинских проблем ОАС приводит к развитию негативных социально-экономических последствий: повышение травматизма и аварий на дорогах [25], снижение качества жизни [26] и производительности труда по причине патологической дневной сонливости [27].

С экономической точки зрения на пациентов с ОАС ежегодно расходуется в два раза больше финансовых средств, чем на пациентов, не имеющих данной патологии. Повышенные расходы связаны с тем, что у пациентов с ОАС часто наблюдаются инсульты, артериальная гипертензия (АГ), сексуальная дисфункция и депрессия [28].

Диагностика ОАС. Для раннего выявления ОАС предложено использовать ряд опросников и шкал. Однако известны различные мнения о чувствительности и специфичности опросников [42].

Для ранней диагностики ОАС также рассматривается использование цефалометрического анализа, включающего проведение рентгенографии черепа и оценку состояния дыхательных путей. Тем не менее авторы указывают, что ясного понимания цефалометрических изменений при ОАС пока нет [43].

В 2018 году Российским обществом сомнологов (РОС) для постановки диагноза ОАС были предложены три группы критериев [44]. К первой группе критериев относятся симптомы, которые указывает пациент (интра- и постсомнические жалобы), сопровождающие, со слов окружающих, храпом и/или остановками дыхания. Другие два критерия отражают данные инструментальных исследований: полисомнографии, которая является золотым стандартом диагностики ОАС, или респираторной полиграфии [45]. В качестве первичного обследования можно использовать кардиореспираторный мониторинг или респираторную полиграфию сна [46]. Кроме того, для диагностики повторяющихся десатураций, связанных с ОАС, рассматривается использование портативной пульсоксиметрии [33], однако РОС рекомендует данный метод использовать только для инструментального скрининга [44].

Для оценки степени тяжести ОАС предложено использовать индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — среднее суммарное количество остановок дыхания полных или частичных в час, или на основании индекса дыхательных расстройств — среднее суммарное количество всех дыхательных событий (апноэ, гипопноэ и микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями) за час сна. Классификация включает три степени тяжести ОАС: 1 степень (легкая) — ИАГ от пяти до пятнадцати в час; 2 степень (умеренная) — от пятнадцати до тридцати; 3 степень (тяжелая) — ИАГ более тридцати в час [44].

Следует отметить, что в диагностическом алгоритме ОАС необходимо учитывать длительность существования интермиттирующей ночной гипоксемии, которая приводит к утяжелению клинических проявлений СОАС [48].

Для выявления ОАС можно опираться на исследования гематологических показателей: лейкоциты, лимфоциты, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, средний объем тромбоцитов, ширину распределения тромбоцитов, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, ширину распределения эритроцитов, гематокрит [38]. Выявлена положительная корреляция между уровнем гематологических показателей и тяжестью ОАС: чем выше ИАГ, тем выше отклонения уровней гематологических параметров [47].

Таким образом, такие общедоступные для врачей методы обследования как специализированные анкеты, кардиореспираторный мониторинг или респираторная полиграфия, клинический анализ крови в настоящее время могут и должны быть использованы в рутинной практике. Критерии РОС помогут в диагностике ОАС и в дальнейшем в определении тактики ведения пациентов с данной проблемой. Для повышения эффективности работы врачей с пациентами, страдающими ОАС, целесообразно включить данные методы обследования в стандарты заболеваний различных специальностей. Диагностические технологии, ставшие доступными в XXI веке, диктуют необходимость дальнейшего изучения ранних маркеров нарушения функции сердечно-сосудистой системы.

Тактика ведения пациентов с ОАС. Терапия ОАС требует от клиницистов мультидисциплинарного подхода. Основными задачами лечения ОАС являются нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна [44].

О.Н. Крюковой и соавт. [27] для пациентов с ОАС предложены следующие рекомендации по образу жизни: создание оптимального положения головы и тела во время сна, снижение избыточной массы тела, отказ от алкоголя, лекарственных препаратов, вызывающих расслабление мышц глотки (транквилизаторы и снотворные средства), и от курения. Показано, что у пациентов с ОАС и ожирением снижение ИМТ приводит к уменьшению тяжести ИАГ и улучшению показателей качества сна в два с половиной раза [27].

С целью уменьшения дневной сонливости предлагается использовать препараты мелатонина, фототерапию и регулярные физические упражнения [49].

Применение РАР-терапии (от англ. Positive Airway Pressure) и Bilevel PAP-аппаратов (от англ. Bilevel Positive Airway Pressure — режим неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления), которые создают положительное давление в ВДП, снижает риск сердечно-сосудистых катастроф и повышает качество жизни [50-52].

Конференцией РОС в 2018 г. были утверждены рекомендации для диагностики и лечения синдрома ОАС у взрослых на основании выполненного систематического обзора литературы, представленной в базе данных PubMed и российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, а также проанализированы рекомендации Американской академии медицины сна, Американского торакального общества, Американской академии стоматологической медицины сна, Канадского торакального общества, Европейского респираторного общества и других врачебных ассоциаций [44]. Основными показаниями для РАР-терапии

являются умеренная или тяжелая степень ОАС (ИАГ у данных пациентов больше пятнадцати в час), при этом клинические симптомы заболевания могут отсутствовать [44]. Допускается РАР-терапия у пациентов с легкой степенью (ИАГ от пяти до пятнадцати в час) при наличии жалоб на избыточную дневную сонливость, неудовлетворенность ночным сном, снижение внимания, памяти и настроения, а также наличие в анамнезе ИБС, АГ, нарушений мозгового кровообращения [53]. Однако, по данным РОС, терапия положительным давлением в ВДП у пациентов с легким ОАС не рекомендуется [44]. Для контроля сатурации крови кислородом у пациентов с исходной гипоксемией используется дополнительно к РАР-терапии пульсоксиметрический датчик [44].

В 2019 году Американской академией медицины сна были сформулированы практические рекомендации по лечению пациентов с ОАС [57]. Рекомендовано назначение РАР-терапии пациентам с подтвержденной ОАС и чрезмерной сонливостью, сниженным качеством жизни, артериальной гипертонией. При отсутствии значимых сопутствующих заболеваний у пациентов с ОАС возможно начинать терапию как с использования аппаратов с автоматической регулировкой давления (АРАР), так и с ручной титрацией параметров вентиляции в сомнологической лаборатории. Для дальнейшего лечения могут применяться аппараты с постоянным, фиксированным в течение всей ночи давлением воздушного потока (СРАР) или АРАР-аппараты. При инициации лечения РАР-терапией всем пациентам следует проходить соответствующее обучение. Для устранения проблем, возникающих на начальном этапе РАР-терапии, необходимо поддерживать контакт с пациентом, в том числе с помощью телемедицинских технологий. Степень рекомендованности может быть как высокой, так и средней [57].

В исследовании J.S. Higgins et al. 97,1% пациентов оценили лечение как эффективное: исчезает храп, нормализуется дыхание, происходит насыщение крови кислородом и улучшается качество сна [54].

Согласно рекомендациям РОС, РАР-терапия более комфортна и эффективна при применении АРАР-аппаратов, особенно при выраженной позиционной зависимости, тогда как при наличии существенного количества центральных дыхательных событий требуется использование СРАР-аппаратов [44]. При своевременной адекватной терапии ОАС можно добиться устранения или уменьшения проявлений многих заболеваний, таких как симптоматическая артериальная гипертензия, блокады сердца, асистолии [55], ночные брадиаритмии [56].

Однако группа экспертов Американской академии сна показала на недостаточные и неубедительные результаты влияния РАР-терапии на частоту сердечно-сосудистых событий (17 исследований, из них 11 наблюдательных и 6 рандомизированных контролируемых) и смертности от всех причин (13 исследований, из них 9 наблюдательных и 4 рандомизированных контролируемых). Мета-анализ наблюдательных исследований показал снижение сердечно-сосудистых событий и смертности с помощью РАР-терапии. Напротив, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил клинически значимого улучшения сердечно-сосудистых событий или смертности [57].

Тем не менее отмечено, что своевременное назначение неинвазивной респираторной поддержки пациентам с ОАС уменьшает риск развития сосудистых заболеваний глаз в 5 раз [58].

Получены критерии приверженности к PAP-терапии: уровень средней сатурации кислорода $\leq 91,5\%$; минимальная сатурация кислорода на фоне апноэ $\leq 76,5\%$; максимальная длительность апноэ $\geq 60,5$ секунд; общая длительность апноэ ≥ 67 минут [59]. Предложенные критерии позволят увеличить вероятность использования данного метода лечения.

D. Zarhin и A. Oksenberg [60] показали, что низкая приверженность больных к PAP-терапии связана с желанием пациентов избавиться от симптомов ОАС раз и навсегда, а не использовать маску для сна на протяжении всей жизни, так как она причиняет дискомфорт, может вызвать приступы паники и клаустрофобии, а также неудобства, связанные с поездками, в которые обязательно нужно брать с собой аппарат. Кроме того, респонденты утверждали, что устройство повлияло на их самооценку, поскольку заставило их почувствовать себя «инвалидами». Авторы исследования показали двойственность как приверженности, так и отсутствия приверженности PAP-терапии. Те пациенты с ОАС, которые в начале лечения отказывались от использования маски во время сна, в дальнейшем нередко все же соглашались испробовать этот вариант терапии. Пациенты, которые продемонстрировали хорошую приверженность в начале, могут отказаться от лечения через некоторое время. Для повышения приверженности авторы подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения за всеми пациентами [60]. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно методики или частоты долгосрочного наблюдения.

Имеются рекомендации проведения пробной PAP-терапии в течение 3-7 ночей до назначения постоянной терапии, что может улучшить комплаентность пациентов к данному методу лечения [44]. Показано, что использование носовых масок более предпочтительно, чем носоротовых в связи с большей комфортностью. Тем не менее при значимых нарушениях носового дыхания рекомендовано использовать носоротовые маски. В качестве стандартных подходов повышения эффективности и переносимости PAP-терапии используют подогреваемый увлажнитель и хирургическое вмешательство для нормализации носового дыхания [44].

В рекомендациях РОС приведена минимальная продолжительность PAP-терапии для обеспечения ее эффективности: в среднем 4 часа в сутки и не менее 5 ночей в неделю, а при тяжелой степени ОАС данная терапия должна включать все время сна для большего эффекта от лечения [44]. При снижении ИАГ менее 5 в час PAP-терапия считается эффективной [61].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сомнология и медицина сна : Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. Полуэктова М.Г. – М. : Издательство Медфорум, 2016. – 432 с.
2. Горбунова, М. В. Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у пациентов с обструктивным апноэ сна / М. В. Горбунова, С. Л. Бабак, А. Г. Малявин // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 8(1). – С. 12-21. – <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-12-21>.
3. Агальцов, М. В. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1 / М. В. Агальцов, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2020. -№ 19(3). – С. 2405. - <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2405>.
4. Синдром обструктивного апноэ сна как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений / Болотова М. Н., Галицин П. В., Колос И. П. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 8(5). – С. 103-112.

M.Wu et al. в своей работе показали, что для оценки эффективности лечения ОАС можно также опираться на исследования гематологических показателей [38].

Таким образом, для лечения пациентов с ОАС необходимо использовать комплексный подход, начиная с коррекции образа жизни, диеты, а при наличии среднетяжелых форм заболевания использовать PAP-терапию, что не только устраняет или уменьшает проявления сердечно-сосудистых заболеваний, но и предотвращает их отрицательные последствия. Для повышения приверженности к PAP-терапии необходимо длительное наблюдение за пациентами, проведение пробного лечения от 3 до 7 дней, использование носовых масок и подогреваемого увлажнителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный научный обзор позволяет сделать вывод, что ОАС — широко распространенная патология, приводящая не только к серьезным цереброваскулярным осложнениям, заболеваниям других органов и систем, но и к раннему старению сердца. Пациенты с ОАС и сопутствующими коморбидными расстройствами могут длительное время наблюдаться у врачей разных специальностей. Симптоматическое лечение, назначаемое клиницистами, не устранит ОАС, и у пациентов появятся тяжелые осложнения, которые могут привести к сокращению продолжительности жизни. Можно полагать, что внедрение комплексного междисциплинарного подхода в стандартах диагностики позволит улучшить выявление и лечение ОАС, повысить качество жизни пациентов.

Изменение образа жизни и использование PAP-терапии у пациентов с ОАС в настоящее время является наиболее адекватным направлением в лечении данной патологии. Долгосрочное наблюдение за пациентами с PAP-терапией позволит повысить приверженность к данному методу лечения и в последующем поможет сформировать четкие рекомендации по частоте и методике ведения данной категории больных.

Высокая распространенность ОАС, серьезные последствия для здоровья нации и экономики диктуют необходимость дальнейшего изучения маркеров этого заболевания для раннего прогнозирования и первичной профилактики сердечно-сосудистых и ассоциированных с ОАС заболеваний.

Источник финансирования: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

5. Тишкевич, Е. С. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна / Е. С. Тишкевич, Ж. В. Колядич // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2020. – № 10(2). – С. 96-102.
6. Драпкина, О. М. Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить? / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова, О. Н. Корнеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(3). – С. 68-74. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800/2017-3-68-74>.
7. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / Baker F. C, de Zambotti M., Colrain I. M., Bei B. // *NatSciSleep*. -2018. – Vol. 10. – P. 73-95. – <https://doi.org/10.2147/NSS.S125807>.
8. Шулуцько, Е. Г. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей / Е. Г. Шулуцько, Д. Е. Наумов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 97-106. – <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-97-106>.
9. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна – есть ли связь? / Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(12). – С. 119-124. – <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>.
10. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации) / Малявин А. Г., Бабак С. Л., Адашева Т. В. [и др.] // *Терапия*. – 2018. – № 19(1). – С. 4-42.
11. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease Lessons From Recent Trials and Need for Team Science / Drager L. F., McEvoy R. D., Barbe F. [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136(19). – P. 1840-50. – <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400>.
12. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis / Xie C., Zhu R., Tian Ya., Wang K. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7 (12). – P. 1-12. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013983>.
13. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review / Dong R., Dong Z., Liu H. [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2018. – Vol. 27. – P. 1471-1480. – <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048>.
14. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Recurrent Ischemic Stroke / Brown D. L., Shafie-Khorassani F., Kim S., Chervin R.D. // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50. P.571-576. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023807>.
15. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте / Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Максимова М. Ю., Лутохин Г. М. // *Кардиосоматика*. – 2018. – № 9(2). – С. 12-16. – https://doi.org/10.26442/2221-7185_2018.2.12-16.
16. Hermann, D. M. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery / D. M. Hermann, C. L. Bassetti // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. P.1407-1416. – <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003037>.
17. Бузунов, Р. В. Ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне: как разорвать прочный круг / Р. В. Бузунов // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 16(2). – С. 30-33.
18. Дорошкевич, И. П. Роль синдрома обструктивного апноэ сна в атеросклеротическом повреждении сонных артерий при сахарном диабете 2-го типа / И. П. Дорошкевич, Т. В. Мохорт // *Международный эндокринологический журнал*. – 2019. – № 15(2). – С. 73-79. – <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.2.2019.166095>.
19. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения / Грищенко О. О., Бродовская Т. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. // *Практическая медицина*. – 2019. – № 17(2). – С. 84-88. – <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-84-88>.
20. Обструктивное апноэ во время сна в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения / Астахов Ю. С., Тульцева С. Н., Титаренко А. И. [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2019. – № 25(6). – С. 613-621. – <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-613-621>.
21. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis / Zhang X. B., Jiang X. T., Cai F. R. [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2017. – Vol. 274 (2). – P.661-670. – <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4102-6>.
22. Wong, B. Obstructive sleep apnea in neuroophthalmology / B. Wong, C. L. Fraser // *J Neuroophthalmology*. – 2019. – Vol. 39(3). – P.370-379. – <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000728>.
23. Кардиоренальные взаимоотношения при синдроме обструктивного апноэ сна / Муркамилов И. Т., Саткыналиева З. Т., Сабиров И. С., Фомин В. В. // *Нефрология*. – 2019. – № 23(1). – С. 35. – <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43>.
24. Фадеева, М. И. Патогенетическая связь уровне тиреоидных гормонов с длительностью сна у пациентов с СОАС / М. И. Фадеева, О. И. Венгржиновская // *Эндокринология*. – 2021. – № 39(3). – С. 73-74.
25. Ященко, А. В. Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна и дневной сонливости у профессиональных водителей / А. В. Ященко, С. Н. Черкасов // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2020. – № 1-2. – С. 59-62. – <https://doi.org/10.26347/1607-2502202001-02059-062>.
26. Яковлева, О. В. Клинические варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона / О. В. Яковлева, М. Г. Полуэктов, О. С. Левина // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 1. – С. 56.
27. Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем «просто храп» / Крючкова О. Н., Котолупова О. В., Кадыров Р. М. [и др.] // *Крымский терапевтический журнал*. – 2019. – № 3. – С. 46-50.
28. Мырзаахматова, А. К. Распространенность и клинико-функциональные маркеры синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у жителей высокогорья / А. К. Мырзаахматова // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. – 2016. – № 16(3). – С. 64-68.
29. Пальман, А. Д. Обструктивное апноэ сна / А. Д. Пальман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – <https://doi.org/10.33029/9704-5717-7-APN-2020-1-112>.
30. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии / Мадаева И. М., Бердина О. Н., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – № 12 (2). – С. 80-84. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009280>.
31. Липидный статус и окислительный стресс при синдроме обструктивного апноэ сна у женщин в менопаузе / Колесникова Л. И., Семенова Н. В., Осипова Е. В., Мадаева И. М. // *Терапевтический архив*. – 2019. – № 91(10). – С. 48-53. – <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000050>.
32. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода / Колесникова Л. И., Семенова Н. В., Солодова Е. И., Мадаева И. М. // *Терапевтический архив*. – 2017. – № 89(8). – С. 50-56. – <https://doi.org/10.17116/terarkh201789850-56>.
33. Floras, J. S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An Enigmatic Risk Factor / J. S. Floras // *Circulation Research*. – 2018. – Vol. 122. P.1741-1764. – <https://doi.org/10.1161/CIR-CRESAHA.118.310783>.
34. Литовец, Т. С. Количественная оценка громкости храпа по данным Watch-PAT-200 и ее взаимосвязь со степенью выраженности синдрома обструктивного апноэ сна / Т. С. Литовец, В. Н. Красножен // *Вестник оториноларингологии*. – 2021. – № 86(2). – С. 38-42. – <https://doi.org/10.17116/otorino2021860213>.
35. Промежуточные фенотипы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Демко И. В., Алексеева О. В. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – № 8(4). – С. 81-86.
36. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения / Кемстач В. В., Коростовцева Л. С., Головкова-Кучерявая М. С. [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120(1). – С. 90-95. – <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>.
37. SleepDisturbance, Cognitive Decline and Dementia: AReview / Wennberg A. M. V., Wu M. N., Rosenberg P. B., Spira A. P. // *Semin Neurol*. – 2017. – Vol. 37(4). – P.395-406.
38. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-

- analysis / Wu M., Zhou L., Zhu D. [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol. 10 (12). – P.6509-6521. - <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.105>.
39. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп / Соломаха А. Ю., Лисовская Н. А., Бочкарев М. В. [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2020. – № 106(1). – С. 31-43. - <https://doi.org/10.31857/S0869813920010100>.
40. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и его коморбидной ассоциацией с ожирением в контексте концепции раннего старения / Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 27-34. - <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-27-34>.
41. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна / Остроумова О. Д., Исаев Р. И., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (9-2). – С.46-54.
42. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне / Галактионов Д. А., Казаченко А. А., Кучмин А. Н. [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2(54). – С. 122-125.
43. Слынько, А. Ю. Оценка состояния верхних дыхательных путей с помощью цифровых радиологических методов. Конкурс научно-исследовательских работ: актуальные проблемы науки и техники. Сборник трудов по материалам Международного конкурса научно-исследовательских работ / А. Ю. Слынько, Т. В. Тимошенко, А. А. Мамедов // Научно-издательский центр «Вестник науки». – 2020. – С. 218-231.
44. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. [сайт] <https://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/diagnostika-i-lechenie-sindroma-obstruktivnogo-arnoe-sna-u-vzroslyih-proekt/> (дата обращения: 14.08.21).
45. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate metaanalysis / Chiu H. Y., Chen P. Y., Chuang L. P. [et al.] // Sleep Med Rev. – 2017. – Vol. 36. – P.57-70. – <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.004>.
46. Коморбидность синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни легких / Алексеева О. В., Демко И. В., Шнайдер Н. А., Петрова М. М. // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.-2016.- № 2. – С.107-114.
47. Роль биомаркеров синдрома обструктивного апноэ сна в оценке сердечно-сосудистого риска / Евлампиева Л. Г., Ярославская Е. И., Аксенова К. В., Сергейчик О. И. // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – № 34(4). – С. 49-54. - <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-49-54>.
48. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии / Мадаева И. М., Бердина О. Н., Семенова Н. В., Колесникова Л. И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120(9). – С. 80-84.
49. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях / Яковлева О. В., Полуэктов М. Г., Ляшенко Е. А., Левин О. С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 119(2). – С. 89-98. – <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289>.
50. CPAP and Health-Related Quality of Life in Adults with Coronary Artery Disease and Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea in the RICCADSA Trial / Wallström S., Balcan B., Thunström E. [et al.] // JClinSleepMed.-2019.-Vol.15(9).-P.1311-1320. – <https://doi.org/10.5664/jcsm.7926>.
51. Сереброва, Е. В. Синдром апноэ сна у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Е. В. Сереброва, Н. Н. Усова // Медицинские новости.-2018.-№ 3.– С.14-18.
52. Динамика клинико-психологических характеристик больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией через один месяц использования СИПАП-терапии / Коновалова К. И., Елфимова Е. М., Михайлова О. О. [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – № 14 (3). – С. 65-71. – https://doi.org/10.26442/2075-082X_14.3.65-71.
53. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий / Зорина А. В., Кулагина А. М., Казарина А. В. [и др.] // Неврологический журнал. – 2017.– № 22 (4). – С.177-181. – <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181>.
54. Asleep at the wheel—the road to addressing drowsy driving / Higgins J. S., Michael J., Austin R. [et al.] // Sleep.-2017. – Vol. 40(2). – P.1-9. – <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx001>.
55. Остановка сердца при синдроме обструктивного апноэ сна: возможности лечения. Серия случаев / Тардов М. В., Кунельская Н. Л., Филин А. А. [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. – № 85(4). – С. 43-45. – <https://doi.org/10.17116/otorino20208504143>.
56. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis / Yu J., Zhou Z., McEvoy R. D. [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318 (2). – P. 156-166. – <https://doi.org/10.1001/jama.2017.796778>.
57. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline / Patil S. P., Ayappa I. A., Caples S. M. [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2019. – Vol. 15(2). – P. 335-343. – <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>.
58. Gaier, E. D. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist / E. D. Gaier, N. Torun // Curr Opin Ophthalmol.-2016. – Vol. 27 (6). – P. 498-504. – <https://doi.org/10.1097/ICU.00000000000003183>.
59. Овчинников, Ю. В. Анализ комплаентности к СИПАП-терапии у пациентов пожилого возраста и синдром обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией / Ю. В. Овчинников, Л. В. Мостовой, А. А. Зайцев // Клиническая геронтология. – 2020. – № 26 (7-8). – С.26-32.
60. Zarhin, D. Ambivalent adherence and nonadherence to continuous positive airway pressure devices: a qualitative study / D. Zarhin., A. J. Oksenberg // J Clin Sleep Med. – 2017. – Vol. 13(12). – P. 1375–1384.
61. Влияние СИПАП-терапии на систему гемостаза у больных синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени / Бугаев Т. Д., Агеева Н. В., Добровольский А. Б., Литвин А. Ю. // Кардиологический вестник. – 2017. – № 4. – С. 24-29.

Сведения об авторах

С. С. Рубина — кандидат медицинских наук
И. И. Макарова — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

S. S. Rubina — MD
I. I. Makarova — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 20.07.2021; одобрена после рецензирования 16.08.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 20.07.2021; approved after reviewing 16.08.2021;
accepted for publication 24.09.2021.