

**ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ  
С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ  
В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**С.С. Рубина<sup>1</sup>, И.И. Макарова<sup>2</sup>, Ю.П. Игнатова<sup>3</sup>, Е.Д. Миловидова<sup>4</sup>, К.А. Страхов<sup>5</sup><sup>1-5</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия<sup>1</sup> rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998><sup>2</sup> iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389><sup>3</sup> ignatovajup@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3546-8861><sup>4</sup> elenka.milovidova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2313-682X><sup>5</sup> strahov77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9978-8798>**Аннотация**

**Введение.** Обструктивное апноэ сна (ОАС) и сопутствующая коморбидная патология вызывают дисрегуляцию автономной (вегетативной) нервной системы (АНС). С целью первичной профилактики осложнений ОАС следует продолжить изучение прогностически наиболее значимых показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР). **Цель исследования** – выявить особенности ВСР у пациентов с ОАС и коморбидной патологией. **Материалы и методы.** В исследовании включено 113 пациентов, которым проводили антропометрические измерения, полисомнографию, запись ВСР и анкетирование (шкала Бека, HADS, стресса Холмса – Рея, опросник Спилбергера – Ханина). На основании результатов полисомнографии сформировано две группы обследуемых: с ОАС (n = 61) и без апноэ (n = 52). Результаты. У пациентов с ОАС гипертоническая болезнь встречалась в 86,9 % случаев (p = 0,000), острое нарушение мозгового кровообращения – в 8,2 % (p = 0,035), хроническая ишемия головного мозга – у 82 % пациентов (p = 0,000). Изменения в эмоциональной сфере у пациентов с ОАС обусловлены депрессией (p = 0,000). Репрезентативными показателями ВСР у пациентов с апноэ в ортостазе оказались низкие значения Кр (%), SDNN (мс), RMSSD (мс), DX (мс), CV (%), ИЦ (усл. ед.), TP (мс<sup>2</sup>), HF (мс<sup>2</sup>), LF (мс<sup>2</sup>, %), VLF (мс<sup>2</sup>), а в покое – ИЦ (усл. ед.), ВПР (усл. ед.), HF (%) и VLF (%), которые были выше, чем в группе сравнения.

**Обсуждение.** Низкие значения показателей временного и спектрального анализов ВСР у пациентов с ОАС, вероятно, обусловлены десатурацией. Гипоксемия влияет на изменение в работе сегментарно-надсегментарных механизмов, гипоталамо-лимбических структур мозга, приводит к дисфункции β<sub>2</sub>-адренергических рецепторов сердца и способствует активации симпатического отдела (СО) АНС.

**Заключение.** У пациентов со средней и тяжелой степенью ОАС возрастает влияние центрального контура вегетативной регуляции на ритм сердца, снижается общая мощность ВСР за счет парасимпатического отдела и преобладает активность СО, что может приводить к истощению регуляторных систем организма, снижению резерва адаптации и повышению рисков сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ сна, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая ишемия головного мозга, депрессия, вариабельность сердечного ритма, полисомнография.

**Для цитирования:** Рубина С.С., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Миловидова Е.Д., Страхов К.А. Особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна и коморбидной патологией в неврологической практике. Уральский медицинский журнал. 2022;21(4):4-12. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>

© Рубина С.С., Макарова И.И., Игнатова Ю.П., Миловидова Е.Д., Страхов К.А.

© Rubina S.S., Makarova I.I., Ignatova Y.P., Milovidova E.D., Strakhov K.A.

**PECULIARITIES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND COMORBID PATHOLOGY IN NEUROLOGICAL PRACTICE**S.S. Rubina<sup>1</sup>, I.I. Makarova<sup>2</sup>, Ju.P. Ignatova<sup>3</sup>, E.D. Milovidova<sup>4</sup>, K.A. Strakhov<sup>5</sup><sup>1-5</sup> Tver State Medical University, Tver, Russia<sup>1</sup> rubinamed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998><sup>2</sup> iim777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389><sup>3</sup> ignatovajup@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3546-8861><sup>4</sup> elenka.milovidova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2313-682X><sup>5</sup> strahov77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9978-8798>**Abstract**

**Introduction.** Obstructive sleep apnea (OSA) and concomitant comorbid pathology cause dysregulation of the autonomic nervous system (ANS). For the primary prevention of OSA complications, the most prognostically significant indices of heart rate variability (HRV) should be further studied. **The aim** of the study was to reveal HRV peculiarities in patients with AOS and comorbid pathology. **Material and methods.** The study included 113 patients who underwent anthropometric measurements, polysomnography, HRV recording, and questionnaires (Beck scale, HADS, Holmes-Reay stress scale, Spielberger-Hanin questionnaire). On the basis of polysomnography results 2 groups of subjects were formed: with OSA (n = 61) and without apnea (n = 52). **Results.** Hypertension occurred in 86.9 % of OSA patients (p = 0.000), acute cerebral circulation disorder in 8.2 % (p = 0.035), and chronic cerebral ischemia in 82 % of patients (p = 0.000). Emotional changes in patients with OSA were due to depression (p = 0.000). Representative HRV indices in patients with orthostasis apnea were low values of Cr (%), SDNN (ms), RMSSD (ms), DX (ms), CV (%) and IC (arb. units), FR (ms<sup>2</sup>), HF (ms<sup>2</sup>), LF (ms<sup>2</sup>, %), VLF (ms<sup>2</sup>), and at rest – IC (arb. units), VPP (arb. units), HF (%) and VLF (%), which were higher than in the comparison group. **Discussion.** Low values of HRV temporal and spectral analyses in patients with OSA are probably caused by desaturation. Hypoxemia affects changes in the work of segmental-adrenergic mechanisms, hypothalamic-limbic brain structures, leads to dysfunction of cardiac 2-adrenergic receptors and promotes activation of sympathetic department (SD) of ANS. **Conclusion.** In patients with moderate and severe OSA, the influence of the central circuit of autonomic regulation on the heart rhythm increases, the total power of HRV decreases due to the parasympathetic division and the activity of SD prevails, which can lead to exhaustion of regulatory systems of the body, decrease in the adaptation reserve and increase the risk of vascular complications.

**Key words:** obstructive sleep apnea, acute cerebral circulation disorder, chronic cerebral ischemia, depression, heart rate variability, polysomnography.

**For citation:**

Rubina S. S., Makarova I. I., Ignatova Ju. P., Milovidova E. D., Strakhov K. A. Peculiarities of heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and comorbid pathology in neurological practice. Ural medical journal. 2022;21(4):4-12. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-4-4-12>

**ВВЕДЕНИЕ**

Обструктивное апноэ сна (ОАС) в действующей международной классификации болезней 10-го пересмотра относят к классу нервных болезней с кодом G 47.3. В настоящее время данная патология является одним из наиболее распространенных нарушений сна [1], и количество страдающих ею пациентов продолжает увеличиваться. Так, распространенность ОАС среди лиц старше 30 лет составляет около 10 % [2], а к 70 годам жизни достигает 60 % [3].

В основе патогенеза ОАС лежит полная или частичная обструкция верхних дыхательных путей во время сна (апноэ или гипопноэ) не менее 10 секунд [4]. Повторяющиеся остановки дыхания являются причиной интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии, что в свою очередь приводит как к активации симпатического отдела (СО) автономной

(вегетативной) нервной системы (АНС) и возникновению тахикардии, так и к усилению работы ее парасимпатического отдела (ПО) и появлению брадикардии [5]. Многолетние колебания в деятельности АНС являются причиной истощения вегетативного обеспечения и снижения приспособляемости организма к внешним и внутренним стрессовым раздражителям с формированием ригидной реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, что повышает риск возникновения сосудистых заболеваний [4, 6–8] и психических расстройств [9]. Кроме того, физиологическая адренергическая активация при длительном течении ОАС приобретает патологический характер и может приводить к неадекватному повышению уровня артериального давления, что само по себе является фактором риска развития сосудистых осложнений [10].

Особого внимания заслуживает вопрос ОАС и коморбидных заболеваний [11]. На сегодняшний

день ОАС рассматривается как фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [12, 13]. В наибольшем количестве работ показано, что ОАС приводит к повышенной тревожности [14] и снижению качества жизни [15]. Выявлено, что любые нарушения сна потенциально могут быть хроническим стрессом для пациента и играть роль «независимых факторов» формирования депрессивных расстройств [16, 17].

Наиболее точным методом диагностики ОАС является стационарная полисомнография [18]. Для исследования вегетативного баланса у пациентов с ОАС рекомендовано использовать методику регистрации вариабельности сердечного ритма (ВСР) [19, 20]. Анализируя показатели ВСР, можно не только оценить функциональное состояние организма, но и наблюдать за ним в динамике вплоть до выявления высокой вероятности смерти [21]. В настоящее время данная методика используется с целью прогнозирования течения заболевания, стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [22], оптимизации проводимой терапии с учетом нейрогуморальной регуляции и уточнения реабилитационного потенциала обследуемых пациентов [23, 24].

Несмотря на богатый опыт исследований пациентов с ОАС, следует продолжить изучение у них деятельности АНС с учетом коморбидной патологии для оценки показателей, наиболее значимых в развитии осложнений.

**Цель исследования** – выявить особенности вариабельности сердечного ритма у пациентов с obstructивным апноэ сна и коморбидной патологией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одномоментное исследование серии случаев. Нами выделены две группы обследуемых. Основную группу составили пациенты с ОАС, а группу сравнения – пациенты без апноэ.

Критерии исключения: ОАС легкой степени тяжести, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания.

У пациентов оценивали наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ), курения и ОНМК. Диагноз хронической ишемии головного мозга I-II (ХИГМ) устанавливали на основании принятых в России критериев [25].

Пациентам проводили измерения веса (кг), роста (см), объема шеи (см). Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу, предложенную в середине XIX в. бельгийским математиком, социологом Адольфом Кетле: масса тела в килограммах, разделенная на рост тела в метрах в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Нормой считали ИМТ 18,5–24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ , избыточным весом – 25–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ , ожирением 1-й степени – 30–34,9  $\text{кг}/\text{м}^2$ , 2-й степени – 35–39,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  и 3-й степени – при ИМТ больше 40  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

Для выявления ОАС и оценки вегетативного статуса обследуемым проведена полисомнография и регистрация ВСР с использованием программы «Нейрон-Спектр NET» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, предложенной Российским обществом сомнологов [26].

ВСР регистрировали в покое «лежа» (покой) и при ортостатической нагрузке (ортостаз) [27]. Оценивали следующие показатели: минимальное значение интервала R-R (R-R min, мс), максимальное значение интервала R-R (R-R max, мс), коэффициент реакции (Кр, %), среднее квадратическое отклонение величин интервалов R-R (SDNN, мс), квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс), коэффициент вариации (CV, %), вариационный размах (DX, мс), вегетативный показатель ритма (ВПР, усл. ед.), индекс вегетативного равновесия (ИВР, усл. ед.), мощность высокочастотных (дыхательные волны, HF,  $\text{мс}^2$ , %), низкочастотных (медленные волны 1-го порядка, LF,  $\text{мс}^2$ , %), очень низкочастотных колебаний (медленные волны 2-го порядка, VLF,  $\text{мс}^2$ , %), абсолютную суммарную мощность спектра (TP,  $\text{мс}^2$ ), индекс централизации (ИЦ, усл. ед.).

Уровень реактивной или ситуационной (РТ) тревожности как состояния и личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека оценивали с помощью опросника Спилберга – Ханина, а уровень тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [28]. Шкала Бека позволила провести скрининг и определить степень тяжести депрессивного состояния [28]. Используя шкалу стресса Холмса – Рея [28], оценивали уровень социальной адаптации (стресса). Для количественного подсчета субъективной тяжести состояния пациента использовали визуально аналоговую шкалу (ВАШ) астении от 0 до 10 баллов.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения переменных оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. При ненормальном характере распределения для описания полученных данных использовали медианы (Me), квартили (Q25; Q75) и процентиля (P25, P75), а при нормальном – среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Качественные переменные представлены в виде абсолютного значения и процентного показателя. Для сравнения двух выборок использованы методы непараметрической статистики – критерии Манна – Уитни, параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. Для анализа статистической значимости взаимосвязей между качественными признаками нами был использован точный тест Фишера. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном и Пирсона – при нормальном распределении исследуемых показателей.

Работу проводили в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (с поправками 2013 г.). Все обследуемые подписывали информированное добровольное согласие.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследуемые обеих групп были сопоставимы по возрасту и количеству курящих лиц (табл. 1). Распространенность ОАС среди мужчин

Таблица 1

Общая характеристика групп обследованных лиц

Показатель	Основная группа		Группа сравнения,		P
	абс.	%	абс.	%	
Количество обследованных	61	100,00	52	100,00	
Возраст, лет	56,13 ± 10,28		55,40 ± 7,71		0,676
Мужчины	35	57,40	20	38,50	0,059
Женщины	26	42,60	32	61,50	0,059
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,86 ± 7,83		32,66 ± 4,10		0,000*
Норма	1	1,60	2	3,80	
Избыточный вес	10	16,40	10	19,20	
Ожирение 1 ст.	10	16,40	25	48,10	
Ожирение 2 ст.	18	29,50	11	21,20	
Ожирение 3 ст.	22	36,10	4	7,70	
Объем шеи, см	45,00 (41,05; 47,00)		39,50 (37,00; 42,50)		
ИАГ, в час	42,27 (22,50; 67,63)		3,39(1,90; 4,40)		0,000*
Сатурация, %	93,00 (90,00; 95,00)		96,00 (95,00; 96,00)		0,000*
Десатурация, в час	32,93 (17,35; 54,20)		1,40 (0,40; 2,39)		0,000*
ГБ	53	86,90	26	50,00	0,000*
Курение	24	39,30	14	26,90	0,167
ОНМК	5	8,20	0	0,00	0,035*
ХИГМ	50	82,00	20	38,50	0,000*

Примечание: \* – значимые различия значений между основной и группой сравнения при  $p < 0,05$ .

была выше, однако на уровне тенденции. Установлены следующие значимые различия в данных группах. Средние значения ИМТ и объема шеи оказались выше у пациентов с апноэ. Средний уровень сатурации был выше в группе сравнения, а индекса десатурации – в основной группе. Установлена средняя отрицательная связь между уровнем сатурации и ИМТ ( $r = -0,683$ ,  $p = 0,000$ ), объемом шеи ( $r = -0,379$ ,  $p = 0,003$ ) и ИАГ ( $r = -0,581$ ,  $p = 0,000$ ). ГБ чаще встречалась у пациентов с ОАС и коррелировала с объемом шеи ( $r = 0,343$ ,  $p = 0,007$ ). По данным анамнеза ОНМК выявлено только в основной группе в 8,2 % случаев, а ХИГМ у 82 % данной категории больных ( $p = 0,000$ ). Следует отметить, что ХИГМ коррелировала с ИМТ ( $r = 0,277$ ,  $p = 0,030$ ) и ГБ ( $r = 0,323$ ,  $p = 0,011$ ).

Значимых различий в показателях шкал тревоги, тревожности и уровня стресса между группами обследованных лиц не установлено (табл. 2). Средний балл астении по шкале ВАШ ( $p = 0,001$ ), депрессии по шкалам HADS ( $p = 0,001$ ) и Бека ( $p = 0,000$ ) у пациентов с ОАС были значимо выше, чем в группе сравнения. Средний балл депрессии по шкале Бека у пациентов с апноэ коррелировал с ИМТ ( $r = 0,307$ ,  $p = 0,016$ ). Кроме того, у пациентов с ОАС выявлена положительная связь между депрессией по шкалам Бека ( $n$ , %) и HADS (средний балл) и ХИГМ ( $r = 0,351$ ,  $p = 0,006$  и  $r = 0,284$ ,

Таблица 2

Значения показателей эмоционального статуса в группах обследованных лиц

Показатель	Основная группа		Группа сравнения,		P
	абс.	%	абс.	%	
Количество обследованных	61	100,00	52	100,00	
Шкала депрессии Бека	43	70,5	16	30,8	
Шкала депрессии Бека, баллы, Ме (25 %; 75 %)	12,00 (8,00;17,00)		7,00 (5,00;11,00)		0,000*
HADS (депрессия)	20	32,8	4	7,7	0,001*
HADS (депрессия), баллы, Ме (25 %; 75 %)	6,00 (4,00;8,50)		4,00 (2,00;4,00)		0,000*
HADS (тревога)	18	34,6	21	34,4	0,983
HADS (тревога), баллы, Ме (25 %; 75 %)	6,00 (4,00;9,00)		5,50 (2,00;9,00)		0,408
Шкала РТ Спилберга – Ханина, баллы, Ме (25 %; 75 %)	53,00 (38,00;58,00)		51,00 (34,00;59,00)		0,867
Шкала ЛТ Спилберга – Ханина, баллы, Ме (25 %; 75 %)	40,00 (31,00;50,00)		34,50 (29,00;48,00)		0,213
Шкала стресса Холмса – Рея, баллы Ме (25 %; 75 %)	136,00 (72,50;187,00)		107,50 (82,00;176,00)		0,963
ВАШ «Астения», Ме (25 %; 75 %)	6,00 (5,00;7,00)		5,00 (3,00;6,00)		0,001*

Примечание: \* – значимые различия значений между основной и группой сравнения при  $p < 0,05$ .

$p = 0,026$  соответственно). Нами также установлена отрицательная средняя связь между полом и депрессией по шкале Бека ( $n$ , % и средний балл) ( $r = -0,340$ ,  $p = 0,007$  и  $r = -0,328$ ,  $p = 0,010$  женского и мужского пола соответственно), положительная средняя связь между ожирением и депрессией по шкале Бека (средний балл) ( $r = 0,359$ ,  $p = 0,004$ ).

Депрессия у пациентов с ОАС чаще всего была легкой степени тяжести, реже – выраженной и коррелировала с ИМТ ( $r = 0,312$ ,  $p = 0,014$ ).

Таким образом, изменения в эмоциональной сфере у пациентов с ОАС обусловлены депрессией, при этом степень тяжести возрастает с увеличением ИМТ.

Для анализа нами выбраны показатели временного и частотного анализа ВСР у пациентов с ОАС, имеющие значимые различия с группой сравнения (табл. 4).

Нами установлено, что показатели временного анализа: Кр (%), SDNN (мс), RMSSD (мс), DX (мс), CV (%) и ИЦ (усл. ед.) были ниже, а ИВР (усл. ед.) выше у пациентов с ОАС в ортостазе, чем в группе сравнения. В состоянии покоя различия были выявлены лишь при анализе таких временных показателей, как ИЦ (усл. ед.) и ВПР (усл. ед.), которые оказались выше у пациентов с апноэ, чем в группе сравнения. Установлена корреляция в ортостазе между Кр (%) и астенией по ВАШ ( $r = 0,289$ ,



Таблица 3  
Значение показателей тяжести депрессии (шкала Бека) в группах обследованных лиц

Тяжесть депрессии	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Количество обследованных	61	100,00	52	100,00
Норма (0–9 баллов)	18	29,50	36	69,23
Легкая (10–15 баллов)	24	39,34	12	23,07
Умеренная (16–19 баллов)	8	13,11	0	0,00
Выраженная (20–29 баллов)	9	14,75	2	3,84
Тяжелая (30–63 баллов)	2	3,27	2	3,84

$p = 0,024$ ), RMSSD (мс) и индексом десатурации ( $r = 0,294$ ,  $p = 0,021$ ), CV (%) и ИАГ ( $r = 0,258$ ,  $p = 0,045$ ), а также между ИЦ (усл. ед.) и ИАГ ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,018$ ) и ИЦ (усл. ед.) и депрессией по шкале Бека (n, %) ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,018$ ). Кроме того, нами установлена корреляция в ортостазе между мужским полом и следующими показателями ВСР: Кр (%) ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,005$ ), CV (%) ( $r = 0,340$ ,  $p = 0,007$ ) и DX (мс) ( $r = 0,303$ ,  $p = 0,018$ ).

Показатели спектрального частотного анализа: TP (мс<sup>2</sup>), HF (мс<sup>2</sup>), LF (мс<sup>2</sup>), LF (%), VLF (мс<sup>2</sup>) у пациентов с апноэ в ортостазе были ниже, а HF (%) и VLF (%) в покое выше, чем в группе сравнения. Нами выявлена положительная связь в ортостазе между TP (мс<sup>2</sup>) и ИАГ ( $r = 0,288$ ,  $p = 0,024$ ), VLF (мс<sup>2</sup>) и ИАГ ( $r = 0,280$ ,  $p = 0,029$ ), VLF (мс<sup>2</sup>) и депрессией по шкале Бека (n, %) ( $r = 0,287$ ,  $p = 0,025$ ), а также между LF (%) и сатурацией (%) ( $r = 0,276$ ,  $p = 0,031$ ), LF (%) и мужским полом ( $r = 0,316$ ,  $p = 0,013$ ). В покое корреляция выявлена только между HF (%) и объемом шеи ( $r = -0,333$ ,  $p = 0,009$ ).

Таким образом, у пациентов с ОАС большинство показателей временного и частотного анализов ВСР были ниже, кроме ИВР (усл. ед.) в ортостазе и ИЦ (усл. ед.), ВПР (усл. ед.), HF (%) и VLF (%) в покое, которые выше, чем в группе сравнения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты антропометрических особенностей у пациентов с ОАС согласуются с результатами работ, в которых показано, что ожирение и объем шеи являются факторами риска апноэ [11, 29].

Выявленный нами высокий уровень десатурации в основной группе, вероятно, обусловлен более тяжелой степенью заболевания. При этом уровень сатурации у пациентов с ОАС уменьшается при увеличении ИМТ, объема шеи и ИАГ, что показывает негативное влияние тяжести апноэ на насыщение крови кислородом. Р. В. Бузуновым и соавт. [30] отмечено, что хроническая гипоксемия отрицательно влияет на работу всех органов и систем организма.

В ОАС с коморбидной патологией нами установлена ассоциация данной патологии с ГБ, ОНМК, ХИГМ и депрессией, что согласуется с результатами исследований некоторых авторов [11, 12, 13, 16, 17].

Следует отметить, что ГБ у пациентов с апноэ может прогрессировать с увеличением объема шеи. С учетом того, что ОАС считается фактором риска ожирения [29], можно предположить, что избыточное отложение жира в парафарингеальной клетчатке является дополнительным экстравазальным фактором, влияющим на синокаротидный узел, раздражение которого может способствовать развитию и прогрессированию ГБ.

Известно, что ХИГМ является одним из частых диагнозов в нашей стране [31], однако в современной зарубежной литературе и неврологической практике вместо термина «ХИГМ», используют «сосудистые когнитивные расстройства», которые расценивают как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания [32]. Показано, что ожирение и ГБ являются факторами риска когнитивных нарушений [33]. По данным нашего исследования, представляется логичным тот факт, что ХИГМ коррелирует с ИМТ у пациентов с апноэ и ГБ. Вероятно, ишемия головного мозга обусловлена хронической интермиттирующей гипоксией на фоне остановок дыхания, а ожирение и ГБ могут быть дополнительными факторами риска или самостоятельной причиной, способствующей прогрессированию ХИГМ у пациентов с ОАС. Также показана связь риска развития сосудистых осложнений и длительности течения ОАС на фоне неадекватного повышения уровня артериального давления [10]. Подобная взаимосвязь апноэ, ХИГМ и ГБ, возможно, указывает на общие патогенетические механизмы.

Выявленные изменения в эмоциональной сфере у пациентов с ОАС обусловлены депрессией, что согласуются с данными литературы [17]. Нами установлено возрастание степени тяжести депрессии с увеличением ИМТ, что, вероятно, связано с более значимыми нарушениями состава газов крови на фоне утяжеления ОАС. Отрицательная средняя корреляция между полом и депрессией указывает на более выраженные сдвиги в эмоциональной сфере у лиц женского пола. Полученные нами низкий показатель сатурации и высокий уровень десатурации у пациентов с апноэ, по-видимому, являются причиной депрессивных нарушений в следствие дизрегуляции в отдельных структурах головного мозга. В работе E. I. Schwarz и соавт. [34] получены данные, демонстрирующие, что десатурация у пациентов с ОАС может подвергать риску нарушения в работе префронтальной коры, гиппокампа и миндаля. Установленная положительная связь между депрессией и ХИГМ у пациентов с ОАС, вероятно, также объясняется низкой сатурацией.

Нами изучены показатели временного и частотного (спектрального) анализов ВСР, проведена оценка влияния отделов АНС на ритм сердца у обследованных лиц. По данным Р. М. Баевского и Г. Г. Иванова [8], текущая активность АНС является результатом системной реакции механизмов многоконтурной и многоуровневой регуляции.

В нашем исследовании выявлено, что большинство показателей временного анализа ВСР в ортостазе ниже у пациентов с ОАС, чем в группе сравнения.

Так, полученный нами Кр, равный 16,17 % у пациентов с апноэ, соответствует категории снижен-

Значение показателей variability сердечного ритма в группах обследованных, Ме (25 %;75 %)

Показатели, ед. изм.	Состояние	Основная группа, n = 61	Группа сравнения, n = 52	P
Кр, %	покой	62,43 (32,93; 73,59)	60,18 (32,99; 72,97)	0,818
	ортостаз	16,17 (11,90; 22,78)	20,39 (17,89; 33,42)	0,000*
SDNN, мс	покой	59,00 (34,00; 86,50)	54,50 (35,00; 91,00)	0,931
	ортостаз	22,00 (17,00; 31,00)	29,50 (23,00; 41,00)	0,001*
RMSSD, мс	покой	56,00 (23,50; 80,00)	52,50 (35,00; 80,00)	0,612
	ортостаз	12,00 (8,00; 18,00)	16,00 (11,00; 25,00)	0,012*
CV, %	покой	6,70 (4,56; 10,60)	6,43 (4,36; 10,60)	0,782
	ортостаз	3,05 (2,20; 4,23)	4,43 (3,27; 5,28)	0,000*
TP, мс <sup>2</sup>	покой	2228,00 (775,00; 6017,50)	2625,00 (1146,00; 8316,00)	0,274
	ортостаз	458,00 (304,00; 875,50)	751,00 (468,00; 1562,00)	0,005*
LF, мс <sup>2</sup>	покой	570,00 (176,50; 1791,00)	734,50 (255,00; 2283,00)	0,302
	ортостаз	90,00 (45,50; 217,00)	199,50 (108,00; 363,00)	0,001*
LF, %	покой	25,50 (18,45; 38,20)	29,25 (22,10; 37,10)	0,351
	ортостаз	19,80 (13,15; 30,40)	29,70 (21,50; 40,70)	0,022*
HF, мс <sup>2</sup>	покой	621,00 (159,00; 1617,00)	1039,50 (438,00; 2218,00)	0,035*
	ортостаз	39,00 (20,00; 90,00)	83,00 (38,00; 179,00)	0,001*
HF, %	покой	22,90 (12,45; 39,50)	25,95 (19,70; 52,90)	0,043*
	ортостаз	8,90 (4,85; 18,75)	12,40 (7,30; 23,30)	0,167
VLF, мс <sup>2</sup>	покой	682,00 (378,50; 2815,00)	824,00 (364,00; 3194,00)	0,604
	ортостаз	266,00 (156,50; 503,50)	311,50 (235,00; 724,00)	0,035*
VLF, %	покой	43,50 (27,35; 59,00)	33,20 (24,80; 50,10)	0,042*
	ортостаз	63,80 (41,05; 77,75)	53,00 (35,00; 71,80)	0,252
IBP, усл. ед.	покой	102,80 (50,10; 59,20)	91,95 (54,20; 210,20)	0,963
	ортостаз	450,70 (290,70; 673,60)	329,80 (179,70; 396,10)	0,003*
BPP, усл. ед.	покой	1,96 (1,24; 3,99)	1,92 (1,14; 3,83)	0,035*
	ортостаз	10,33 (6,13; 13,92)	8,64 (3,86; 11,45)	0,423
DX, мс	покой	672,00 (327,00; 869,00)	674,50 (316,00; 905,00)	0,704
	ортостаз	132,00 (103,00; 194,00)	148,00 (139,00; 307,00)	0,005*
ИЦ, усл. ед.	покой	3,48 (1,53; 7,05)	2,85 (0,89; 4,07)	0,036*
	ортостаз	269,19 (167,96; 506,73)	313,34 (236,44; 727,12)	0,036*

Примечание: \* – значимые различия значений между основной и группой сравнения при  $p < 0,05$

ной реакции на ортостаз, что, по данным Е. А. Березного и соавт. [35], характеризует ухудшение функционального состояния организма. Выявленная положительная связь между Кр (%) и астенией по ВАШ, по-видимому, отражает степень снижения функционального состояния.

Установленные нами низкие значения SDNN (мс), RMSSD (мс), DX (мс), CV (%) указывают на доминирование СО, что согласуется с данными, полученными Г. Н. Ходыревым и соавт. [36]. Можно полагать, что положительная связь RMSSD (мс) с индексом десатурации косвенно отражает влияние выраженности степени апноэ на повышение активности СО. Также об этом можно судить и по корреляции CV (%) с ИАГ.

Положительная средняя корреляция в ортостазе у пациентов с ОАС между Кр (%), CV (%), DX (мс), LF (%) и половой принадлежностью показывает, что у лиц мужского пола значения этих показателей выше, чем у женщин.

Интегральным показателем вовлечения надсегментарных эрготропных механизмов в управление сердечным ритмом является ИЦ [37]. ИЦ дает ко-

личественную характеристику состояния сегментарно-надсегментарной связи: чем выше значения, тем меньше связь между центральным и автономным контурами вегетативной регуляции [38]. С учетом вышеизложенной интерпретации низкие значения ИЦ (усл. ед.) в ортостазе у пациентов с ОАС, выявленные в нашей работе, могут указывать на высокое значение центрального контура вегетативной регуляции. По данным Е. В. Курьяновой и соавт. [39], снижение ИЦ отражает ограничение потока информации к водителю ритма сердца со стороны центральной нервной системы и различных рефлексогенных зон, что подтверждает высокую значимость экстракардиальных холинергических и адренергических регуляторных влияний. Нами установлена средняя положительная связь ИЦ (усл. ед.) в ортостазе с ИАГ и депрессией по шкале Бека (п, %). Можно полагать, что с увеличением степени тяжести ОАС возрастает влияние центрального контура на ритм сердца. Связь ИЦ с депрессией, вероятно, объясняется общими нарушениями в работе гипоталамо-лимбических структур мозга на фоне десатурации у пациентов с ОАС [34].

В нашем исследовании ВПР (усл. ед.) и ИВР (усл. ед.) у пациентов с апноэ оказались выше, чем в группе сравнения, что показывает доминирующее влияние СО на ритм сердца и согласуется с данными Г. Х. Ходырева и соавт. [36].

Наряду с временными показателями проведен анализ спектральной структуры ритма. Показатель TP отражает суммарную активность регуляторных систем [40], при этом увеличение активности СО АНС приводит к его уменьшению [41]. Нами выявлено, что TP ( $\text{мс}^2$ ) в покое у пациентов с ОАС имела тенденцию к более низким значениям, чем в группе сравнения и была значимо ниже в ортостазе. Уменьшение TP у пациентов с апноэ, по-видимому, связано с дисфункцией  $\beta_2$ -адренергических рецепторов сердца и согласуется с мнением И. М. Воронина [42]. Установленная нами положительная связь между TP ( $\text{мс}^2$ ) и ИАГ указывает на влияние степени тяжести ОАС на общую мощность спектра. Более выраженная степень тяжести апноэ, вероятно, приводит к истощению регуляторных систем организма и снижению резерва адаптации.

Известно [27, 40], что HF ( $\text{мс}^2$ , %) является показателем активности ПО. В нашей работе получены более низкие показатели HF ( $\text{мс}^2$ , %) в покое и HF ( $\text{мс}^2$ ) в ортостазе у пациентов с ОАС, чем в группе сравнения, что демонстрирует ослабление влияния ПО или/и повышение влияния СО на сердечный ритм. Установленная нами корреляционная связь между HF (%) в покое и объемом шеи отражает реципрокное отношение между данным показателем ВСР и объемом жировых отложений в проекции шеи.

Известно, что LF ( $\text{мс}^2$ , %) отражает активность СО [43]. Однако М. Ahmed и соавт. [44] считают, что с помощью указанного показателя оценить активность СО невозможно, так как, согласно их данным, агонисты  $\beta$ -адренорецепторов не вызывали у добровольцев однонаправленных изменений низкочастотных колебаний. Поэтому вопрос интерпретации изменений этого показателя остается открытым. Полученные нами низкие значения LF ( $\text{мс}^2$ , %), не противоречат представлению о повышенном влиянии СО на ритм сердца [45]. Можно полагать, что установленная нами слабая положительная связь LF (%) с сатурацией (%) у пациентов с апноэ в ортостазе указывает на значимость гипоксии в снижении влияния этого показателя ВСР на ритм сердца.

Такой показатель ВСР, как VLF (%), отражает активность церебральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма [46]. По нашим данным, VLF (%) у пациентов с ОАС в покое был выше, а при нагрузке значительно снизился. Установленная нами корреляция в ортостазе между VLF ( $\text{мс}^2$ ) и ИАГ, а также и депрессией по шкале Бека (n, %) отража-

ет вероятность снижения этого показателя ВСР на фоне повышения степени тяжести апноэ. Низкие значения VLF ( $\text{мс}^2$ ), возможно, влияют и на развитие депрессии.

Полагаем, что некоторые рассмотренные параметры ВСР могут являться маркерами истощения регуляторных систем организма, снижения резерва адаптации и вероятности развития сосудистых осложнений у пациентов с ОАС средней и тяжелой степенью и особенно у мужчин с объемом шеи больше 45 см, ожирением 2-й и более высокой степенью выраженности, ИАГ более 42 эпизодов в час, сатурацией менее 93 % и индексом десатурации более 32 в час. Увеличение ИАГ и индекса десатурации обуславливает переход на центральный контур регуляции и повышение влияния СО АНС на ритм сердца. Репрезентативными показателями ВСР у пациентов с апноэ в ортостазе оказались низкие значения Kp (%), SDNN (мс), RMSSD (мс), DX (мс), CV (%) и ИЦ (усл. ед.), TP ( $\text{мс}^2$ ), HF ( $\text{мс}^2$ ), LF ( $\text{мс}^2$ ), LF (%), VLF ( $\text{мс}^2$ ), а в покое – ИЦ (усл. ед.), ВПР (усл. ед.), HF (%) и VLF (%), которые были выше, чем в группе сравнения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с ОАС в неврологической практике наиболее частой коморбидной патологией является ожирение, ГБ, ОНМК, ХИГМ и депрессия. При этом ХИГМ обусловлена интермиттирующей гипоксией на фоне остановок дыхания, а ожирение и ГБ могут быть дополнительными факторами, способствующими прогрессированию этого заболевания. Степень тяжести депрессии возрастает на фоне увеличения ИМТ, тяжести ОАС и снижения сатурации.

Полученные результаты анализа вегетативного баланса у пациентов с ОАС показали, что апноэ является дополнительным фактором развития вегетативных нарушений и, как следствие, возникновение ОНМК и ХИГМ. Для пациентов с ОАС характерно снижение большинства показателей временного и частотного анализов ВСР, которые указывают на доминирующее влияние СО АНС на ритм сердца. Повышение таких показателей, как ВПР (усл. ед.) и ИВР (усл. ед.) у пациентов с ОАС, также отражают повышенное влияние СО. С увеличением степени тяжести ОАС возрастает влияние центрального контура вегетативной регуляции на ритм сердца, снижается общая мощность ВСР, что может приводить к истощению регуляторных систем организма, снижению резерва адаптации и повышению риска сосудистых осложнений.

Следует продолжить исследование особенностей ВСР у пациентов с ОАС и определить значимость изменений АНС в зависимости от тяжести апноэ, а также место коморбидной патологии и ОАС в дисфункции АНС.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А. М. Вейна и Я. И. Левина / под ред. М. Г. Полуэктова. М.: Издательство Медфорум, 2016. 432 с.
2. Peppard P. E., Young T., Barnet J. H. [et al.] Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013;177 (9):1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
3. Тишкевич Е.С., Колядич Ж.В. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2020;10(2):96–102.



4. Колядич Ж.В. Влияние параметров variability сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивно-го апноэ во сне на показатели полисомнографического исследования. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2018;8:202–207.
5. Корнелюк О. А. Вегетативная регуляция у пациентов с неосложненным храпом и синдромом апноэ во сне. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2018;2:182–192.
6. Мокина Т.В., Доцанникова Д.А., Антипенко Е.А., Густов А.В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;5:246–249.
7. Велибеков Р.Т., Казаченко А.А. Изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Известия Рос. Воен.-мед. акад.* 2020;1(1):29–31.
8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001;3:108–127.
9. Яценко А.В., Камаев Ю.О. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психофизиологии*. 2018;3:128–133.
10. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, Rossi GP. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoe. *J. Thorac. Dis.* 2016;8:243–254.
11. Рубина С.С., Макарова И.И. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(4):85–92. DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92.
12. Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KB, Chirinos JA. The link between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(1):1. DOI: 10.1007/s11883-015-0556-z.
13. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, Chervin RD. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:571–576. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023807.
14. DeZee KJ, Hatzigeorgiou C, Kristo D, Jackson JL. Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic. *J. Clin. Sleep Med.* 2005;1(2):136–142.
15. Яковлева О.В., Полуэтов М.Г., Левина О.С. Клинические варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Медицинский алфавит*. 2020;1:56.
16. Анцыборов А.В., Калинин А.В., Дубатова И.В. Сон и депрессия: что мы знаем и что предстоит узнать? *Интерактивная наука*. 2020;7(53):30–49. DOI: 10.21661/r-551927.
17. Пальман А.Д. Обструктивное апноэ сна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 112 с. DOI: 10.33029/9704-5717-7-APN-2020-1-112.
18. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B [et al]. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2007;3(7):737–747.
19. Stendardo M, Casillo V, Schito M [et al]. Forced expiratory volume in one second: A novel predictor of work disability in subjects with suspected obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201045. DOI: 10.1371/journal.pone.0201045.
20. Xie J, Yu W, Wan Z [et al]. Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability. *Iran J Public Health*. 2017;46(11):1502–151.
21. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2004;1:54–64.
22. Глухова Е.З. Неинвазивная аритмология. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. 200 с.
23. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е изд. М.: Медпрактика, 2003. 340 с.
24. Макаров Л.М. Особенности использования анализа variability ритма сердца у больных с болезнями сердца. *Физиология человека*. 2003;28(3):65–68.
25. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. М., 2010. 282 с.
26. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. [и др.]. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спец. выпуск «Сон и его расстройства». 2018;35:34–45. URL: [https://umedp.ru/articles/diagnostika\\_i\\_lechenie\\_sindroma\\_obstruktivnogo\\_apnoe\\_sna\\_u\\_vzroslykh\\_rekomensatsii\\_rossiyskogo\\_obshch.html](https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_sindroma_obstruktivnogo_apnoe_sna_u_vzroslykh_rekomensatsii_rossiyskogo_obshch.html) (дата обращения: 11.05.2022).
27. Михайлов В. М. Variability ритма сердца. Иваново: ООО «Нейрософт», 2017. 516 с.
28. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 320 с.
29. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):50–56. DOI: 10.17116/terarkh201789850-56.
30. Бузунов Р.В., Иванова И.Л., Кононов Ю.Н. [и др.]. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне. Учебное пособие. Ижевск, 2013. 40 с.
31. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с.
32. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J [et al]. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–18.
33. Miche J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*. 2016;37(5):263–266.
34. Schwarz EI, Furian M, Schlatzer C [et al]. Nocturnal cerebral hypoxia in obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018;51:1800032. DOI: 10.1183/13993003.00032-2018.
35. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб., «Нео», 2005. 143 с.
36. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2011;3–4:60–70.
37. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с.
38. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная регуляция у детей в постнатальном онтогенезе. Тверь: РИЦ ТГМУ, 2018. 186 с.
39. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О. [и др.] Влияние блокады вегетативных ганглиев, М-холино- и β-адренорецепторов миокарда на variability сердечного ритма крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(1):17–30. DOI: 10.31857/S0869813920010070.



40. Шпак Л.В. Кардиоинтервалография и ее клиническое значение. Тверь: Издательство «Фактор», 2002. 232 с.
41. Медведев М.А., Загулова Д.В., Нестеренко А.И., Васильева В.Н. Значимость личностных особенностей при интерпретации показателей спектральных составляющих сердечного ритма. Физиология человека. 2002;28(3):54–60.
42. Воронин И.М. Вариабельность и спектральный анализ сердечного ритма при синдроме обструктивного апноэ и гипопноэ сна. Вестник ТГУ. 2000;5(5):595–596.
43. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N [et al]. Heart rate variability: a review. Med Bio Eng Comput. 2006;44:1031–1051.
44. Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA, Goldberger JJ. Effect of pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. J. Am. Coll. Cardiol. 1994;24:1082–1090. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90874-5.
45. Колядич Ж.В., Зайкина Н.Л., Гудный Г.В. [и др.]. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Кардиология и кардиохирургия. Пульмонология и фтизиатрия. 2018;5.
46. Мокина Т.В., Дошанников Д.А., Антипенко Е.А., Густов А.В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Бюллетень сибирской медицины. 2008;5:246–249.

**Сведения об авторах**

Светлана Сергеевна Рубина – кандидат медицинских наук  
Ирина Илларионовна Макарова – доктор медицинских наук, профессор  
Юлия Петровна Игнатова – кандидат медицинских наук, доцент  
Елена Дмитриевна Миловидова – старший преподаватель  
Константин Анатольевич Страхов – кандидат медицинских наук, доцент

**Information about the authors**

Svetlana S. Rubina – MD  
Irina I. Makarova – Doctor of Medicine, Professor  
Julija P. Ignatova – MD, Associate Professor  
Elena D. Milovidova – Senior Lecturer  
Konstantin A. Strakhov – MD, Associate Professor

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза не применима.**  
Ethics approval is not applicable.

**Информированное согласие.** Пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

**Informed consent.** Patients signed an informed consent for publication of the data obtained from the research.

Статья поступила в редакцию 16.05.2022; одобрена после рецензирования 01.07.2022; принята к публикации 29.07.2022.

The article was submitted 16.05.2022; approved after reviewing 01.07.2022; accepted for publication 29.07.2022.