

УДК 616.-053.9(001)

14.01.04 Внутренние болезни 14.01.05 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.12

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ**

© Айрапетов К.В., Голованова Е.Д., Иванова А.И., Маврова А.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Изучить особенности применения антигипертензивных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и саркопенией в амбулаторной практике.

**Методика.** Обследовано 106 пациентов на терапевтическом участке с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа в возрасте от 38 до 87 лет, которые были разделены на 2 группы: 1 (n=27) с наличием саркопении различной степени тяжести, 2 (n=79) – без саркопении. Наличие саркопении определялось по критериям EWGSOP 2010 (исследовалась мышечная масса и мышечные функции – сила «сжатия кисти» и скорость походки). Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (European Society of Cardiology, ESC 2018) и Российского (2019) кардиологического общества (РКО); ИБС – по клиническим рекомендациям РКО 2020. Анализировалась частота приема антигипертензивных препаратов в виде монотерапии, комбинированной терапии, использование фиксированных комбинаций, а также изучалась приверженность пациентов к лечению (регулярный и нерегулярный прием гипотензивных препаратов).

**Результаты.** Распространенность саркопении в исследуемой выборке составила 25,5%. Частота встречаемости СД 2 типа, ожирения 2-3 ст. была выше у пациентов с саркопенией, в сравнении с 2 группой ( $p < 0,05$ ). Частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов и диуретиков была сопоставимой у пациентов обеих групп ( $p > 0,05$ ). Пациентам с саркопенией чаще назначались антагонисты Са (44,4%) и метформин (40,1%), у пациентов без саркопении чаще использовались блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 22,8%. Комбинированная 2-компонентная терапия преимущественно использовалась у пациентов без саркопении, 3-х и 4-х компонентная – у пациентов с саркопенией. Из фиксированных комбинаций (ФК) использовались: иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) – в 29,6% случаев, либо иАПФ (периндоприл) + бета-блокатор (бисопролол) – в 19,1% случаев. Приверженность к регулярному приему препаратов у пациентов с саркопенией составила 69,7%, у пациентов без саркопении – 65,7% (различия статистически недостоверны).

**Заключение.** У пациентов амбулаторного звена старше 40 лет с АГ, ИБС и СД 2 типа наблюдается высокая распространенность саркопении – гериатрического синдрома, требующего комплексного подхода в лечении, с использованием как стандартной гипотензивной и антиангинальной терапии, так и применения немедикаментозных мер.

*Ключевые слова:* саркопения, коморбидность, антигипертензивная терапия

**SPECIFITIES IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE FOR PATIENTS WITH GERIATRIC SYNDROMES**

Ajrapetov K.V., Golovanova E.D., Ivanova A. I., Mavrova A.A.

*Smolensk State Medical University, Krupskoj St., 28, 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze the use of antihypertensive drug in patients with cardiovascular disease and sarcopenia in general practice.

**Methods.** 106 patients with coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (Class 2) at the age from 38 to 87 have been examined in a district covered by a therapist. They were separated into 2 groups: 1 (n=27) with sarcopenia of different severity, 2 (n=79) without sarcopenia. The fact of having sarcopenia was determined with the criteria EWGSOP 2010 (muscle mass and muscle function were examined with the help of «clenched hands» and the speed of the gait). The diagnosis of AH was conducted with recommendations of European (ESC, 2018) and the Russian (2019) Society of cardiology (RSC); CHD - with clinical guidelines by RSC 2020. We conducted the analysis of the

frequency in taking antihypertensive medications as a monotherapy, combination therapy, using fixed drug combinations and also the monitoring of adherence (regular and irregular taking antihypertensive drugs).

**Results.** The prevalence of sarcopenia in the chosen patients was 25,5%. The frequency of diabetes mellitus (Class 2), obesity of 2–3 classes was higher among patients with sarcopenia compared to the other group ( $p < 0,005$ ). The frequency of prescribing inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), beta blockers and diuretics were compared in two groups ( $p > 0,05$ ). The patients with sarcopenia were given antagonists Ca (44,4%) and Methormin (40,1%). Angiotensin receptor blockers (ARBs, 22,8%) were used more often. Combination 2-component therapy was used more in patients without sarcopenia, 3- and 4-component was used in patients with sarcopenia. From fixed drug combinations (FDC) were used: ACE (Perindopril) + diuretics (indapamide) – 29,6% of cases, or : ACE (Perindopril) + beta blockers (bisoprolol) – 19,1 % of cases. The adherence to regular taking drugs in patients with sarcopenia was 69,7%, and 65,7% in patients without sarcopenia (the difference could be statically false).

**Conclusion.** Therefore, the patients in general practice older than 40 with coronary heart disease, arterial hypertension and diabetes mellitus (class 2) were examined with the high level of spreading sarcopenia - a geriatric syndrome requires a comprehensive approach with using as a standard hypertensive and antihypertensive drug therapy as non-medicamental treatment.

*Keywords:* sarcopenia, comorbidity, antihypertensive therapy

## Введение

Важнейшим достижением современной медицины во многих развитых и развивающихся странах является увеличение продолжительности жизни населения. Количество лиц старше 65 лет по прогнозам демографов может достигнуть к 2050 г. 2 млрд. человек [12]. С увеличением возраста в популяции резко увеличивается количество пациентов с различной коморбидной патологией и возраст-ассоциированными процессами, называемыми в настоящее время общим термином – гериатрические синдромы, одним из которых является саркопения, или генерализованная потеря скелетной мускулатуры. Без лечения саркопения может трансформироваться в другой более тяжелый гериатрический синдром – старческую астению, состояние ассоциированное с повышенным риском смертности, особенно пациентов старших возрастных групп [7]. Сердечнососудистые заболевания составляют основу коморбидного фона у пациентов с саркопенией, увеличивают риск развития старческой астении [4].

В лечении саркопении рекомендовано использовать целый комплекс мер – физические тренировки, нутритивная поддержка (достаточное содержание белка в рационе), прием витамина D (оптимальный уровень до 75-100 нмоль/л); половых гормонов, а также исследуются возможности протективного влияния ингибиторов АПФ и БРА на риск развития саркопении, препаратов, положительно влияющих на функцию эндотелия, обладающих метаболическим и противовоспалительным действием и стимулирующих ангиогенез, что в комплексе улучшает кровоток в скелетных мышцах [8, 11]. Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторы входят в основные 5 классов антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении артериальной гипертензии (АГ), а также входят в стандарт лечения ишемической болезни сердца (ИБС), поэтому представляется актуальным изучение частоты назначения антигипертензивных препаратов в реальной терапевтической практике у пациентов с АГ и ИБС во взаимосвязи с наличием или отсутствием у них саркопении.

Цель работы – изучить особенности применения антигипертензивных препаратов у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями и саркопенией в амбулаторной практике.

## Методика

В исследование были включены 106 пациентов, наблюдаемые на 1 терапевтическом участке ОГБУЗ «Поликлиника №3» г. Смоленска, с ИБС (СН 1-4 ФК), АГ 1-3 ст., сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии компенсации, ожирением 1–3 ст. в возрасте от 38 до 87 лет (ср. возраст – 64,5±8,6 лет) которые были разделены на 2 группы: 1 (n=27; 25,5%) с саркопенией различной степени тяжести (ср. возраст – 61,8±9,6 лет ; мужчин – 2; женщин – 25 чел.), 2 (n=79; 74,5%) без саркопении (ср. возраст – 65,3±8,1 лет, мужчин – 30; женщин – 49). По данным амбулаторных

карт проанализированы особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с саркопенией и без нее. Исследование носило выборочный характер при приглашении пациентов на профилактический осмотр или при проведении диспансеризации. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, ХСН I-III ст., печеночная и почечная недостаточность, неопластические процессы, тяжелые заболевания центральной и периферической нервной системы.

У всех пациентов проведено антропометрическое исследование (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)); рост измеряли с точностью до 0,5 см, массу тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом ИМТ (индекса Кетле) по формуле: масса тела(кг)/рост(м<sup>2</sup>). Определение мышечной массы (ММ) проводилось на биоимпедансном анализаторе MultiscanBC-OXi (Россия) по стандартной методике. Пороговыми для верификации снижения ММ считали значения менее 30% от композиционного состава тела. Мышечная сила (МС) определялась методом кистевой динамометрии с помощью динамометра ТВЕС – ДМЭР-120. Пороговые значения для выявления снижения МС: у мужчин 27 кг, у женщин 16 кг [10]. Мышечная функция (МФ) определялась с помощью теста «скорости ходьбы на 4 метра». Критерием саркопении являлось значение <0,8 м/сек [10]. Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (European Society of Cardiology, ESC, 2018) и Российского (2019) кардиологического общества (РКО) с выделением АГ II стадии – по присутствию изменений в органах-мишенях, III стадии – по наличию ассоциированных клинических состояний. ИБС устанавливали на основании клинических и инструментальных данных. Диагноз верифицировали по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, учитывали наличие инфаркта миокарда в анамнезе. СД 2 типа диагностировали на основании уровня гликемии натощак и профиля гликемии в течение суток.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы STATISTICA-10. Описательная статистика для качественных данных приведена в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Количественных показателей представлены в виде средней±стандартная ошибка средней, сравнение между двумя группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость признавалась при вероятности > 95% (p< 0,05).

## Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность саркопении среди пациентов амбулаторного звена с сердечно-сосудистыми заболеваниями старше 40 лет в исследуемой выборке составила 25,5%. В других исследованиях распространенности саркопении среди пациентов поликлинического звена она была обнаружена у 21,4% обследованных [1]. Анализ коморбидного фона пациентов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении представлен в табл. 1.

Таблица 1. Распространенность сердечнососудистых заболеваний, СД и ожирения у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (M±m; n, %).

Показатели \ Группы больных	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
Ср. возраст (лет)	61,8±9,6	65,3±8,1	p> 0,05
Пол (м/ж) (n, %)	2/25 (7,7/92,3)	30/49 (37,9/62,1)	p> 0,05
АГ 2 ст. (n, %)	5 (18,5)	12 (15,2)	p> 0,05
АГ 3 ст. (n, %)	12 (44,4)	38 (48,1)	p> 0,05
ИБС (СН 1-4 ФК) (n, %)	25 (92,6)	70 (88,6)	p> 0,05
СД 2 типа (n, %)	9 (33,3)	18 (22,8)	p< 0,05
Избыт. масса тела (n, %).	1 (3,7)	44 (55,7)	p< 0,05
Ожирение 1 ст. (n, %).	15 (55,6)	16 (20,3)	p< 0,05
Ожирение 2 ст. (n, %).	6 (22,2)	2 (2,5)	p< 0,05
Ожирение 3 ст. (n, %).	5 (18,5)	-	

Анализ коморбидного фона у пациентов в исследуемой выборке показал, что распространенность СД 2 типа, ожирения 1-3 ст. была достоверно выше у пациентов с саркопенией; АГ 2-3 ст. и ИБС, стенокардия напряжения встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (p>0,05). Ожирение

и СД 2 типа являются фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Ассоциация саркопении с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и др. состояниями увеличивает риск госпитализации и стоимость лечения, увеличивает риск падений и переломов. Частота встречаемости избыточной массы тела была выше у пациентов без саркопении, ожирение 3 ст. не встречалось у пациентов без саркопении. Группы пациентов с саркопенией и без саркопении были сопоставимы по возрасту, лица женского пола преобладали в обеих группах.

Частота применения антигипертензивных препаратов различных классов у пациентов с саркопенией и без нее в сравнении представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота использования основных групп антигипертензивных препаратов у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (n, %)

Группы больных Препараты (n, %).	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
иАПФ	11 (40,7%)	26 (32,9%)	>0,05
БРА	4 (14,8%)	18 (22,8%)	<0,05
Бета-адреноблокаторы	11 (40,7%)	38 (48,1%)	>0,05
Диуретики	14 (51,8%)	39 (49,4%)	>0,05
Антагонисты Са	12 (44,4%)	24 (30,4%)	<0,05

Анализ лекарственной терапии показал, что иАПФ, бета-блокаторы, и диуретики применялись как у пациентов саркопенией, так и без нее практически с одинаковой частотой, иАПФ – несколько чаще у пациентов с саркопенией – 40,7% против 32,9%, но различия статистически недостоверны (>0,05). БРА чаще назначались пациентам без саркопении, а антагонисты Са – пациентам с саркопенией. Пациентам 1 группы также чаще назначался метформин (его получали 40,1%, против 19% во 2 группе; p<0,05), что связано с высокой частотой встречаемости СД 2 типа и ожирения всех степеней у пациентов с саркопенией.

Из группы иАПФ превалировало назначение периндоприла (69,5%), реже применялся эналаприл (17,4%) или лизиноприл (13,1%); из группы БРА в основном назначали лозартан (в 95,5%), иногда азилсартан (4,5%). Бисопролол применялся также практически в 90% случаев, метопролола тартрат редко, не более 10%. Индапамид назначался в 93,3 % случаев, амлодипин использовался в 100% случаев. Особенности применения различных вариантов комбинированной терапии при регулярном приеме представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота использования моно- и различных вариантов комбинированной терапии у пациентов с саркопенией (1 гр.) и без нее (2 гр.) в сравнении (n, %).

Группы больных Виды комбинированной терапии	1 гр. (n=27)	2 гр. (n=79)	p
Монотерапия	3 (11,1%)	8 (10,1%)	>0,05
2-х компонентная терапия	1 (3,7%)	2 (15,2%)	<0,05
3-х компонентная терапия	5 (18,5%)	15 (19,1%)	>0,05
4-х компонентная терапия	8 (29,6%)	14 (17,7%)	<0,05

Дальнейший анализ проводимой терапии показал, что у пациентов без саркопении чаще использовалась комбинация 2-х препаратов в сравнении с 1 группой, а у пациентов с саркопенией в основном использовалась 3-4-компонентная терапия, что объясняется наличием более тяжелого коморбидного фона и сочетанием АГ, ИБС с сахарным диабетом, что привело к дополнительному назначению антагонистов Са<sup>2+</sup>. Известно, что комбинированная терапия обладает целым рядом преимуществ у пациентов с коморбидностью, за счет разнонаправленного действия различных групп препаратов на патогенетические механизмы развития АГ и ИБС, обеспечивая эффективную органопroteкцию и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Что касается использования фиксированных комбинаций (ФК), то наиболее часто применяемой была комбинация иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид), либо иАПФ (периндоприл) + бета-блокатор (бисопролол), именно эти ФК комбинации преимущественно использовались в качестве 2-компонентной комбинированной терапии. Известно, что такие комбинации являются наиболее оптимальным вариантом лечения при сочетании АГ и ИБС [2, 6]. В качестве 3-х компонентной терапии применялась ФК иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) в сочетании с амлодипином. В 4-х компонентную терапию добавляли бета-блокатор.

Применение комбинированных препаратов с постоянными или фиксированными дозами считается одним из важных и перспективных подходов, приводящих в итоге к повышению приверженности пациентов к терапии, а повышение приверженности, достигаемое с помощью как медикаментозной, так и других немедикаментозных методов лечения приводит, в конечном итоге, к увеличению количества пациентов с достижением целевых уровней АД [3]. Применение ФК, особенно иАПФ и бета-блокатора, является важным во вторичной профилактике и лечении ИБС, распространенность которой очень высока у пациентов старше 40 лет с АГ [2].

Принимаемая пациентами амбулаторного звена терапия была регулярной не у всех, а лишь у 69,7% с саркопенией, и у 65,7% – без саркопении, разница между группами статистически недостоверна.

## Заключение

В амбулаторной практике, врач пользуется стандартами и клиническими рекомендациями при назначении терапии пациенту с конкретным диагнозом. Широкое применение иАПФ, БРА и антагонистов СА у пациентов старше 40 лет с АГ, ИБС и СД при хорошей приверженности к терапии, помимо основного действия, будет влиять на кровоток в скелетных мышцах, улучшая эндотелиальную функцию, усиливая метаболизм в митохондриях, повышая способности мышечного волокна к регенерации, тем самым, опосредовано влияя на саркопению – гериатрический синдром, который встречается у каждого четвертого пациента старше 40 лет, обратившегося к участковому терапевту. Помимо медикаментозных средств, при диагностике саркопении следует шире использовать и немедикаментозные мероприятия – физические тренировки, изометрические упражнения, силовые нагрузки, «скандинавская ходьба» и др., в комплексе с приемом витамина D.

## Литература (references)

1. Богат С., Пономарева И., Горелик С. Саркопения в гериатрической практике: диагностика, лечение, профилактика. // Врач. – 2014. – №6. – С. 9-12. [Bogat S., Ponomareva I., Gorelik S. *Vrach. Doctor.* – 2014. – №6. – P. 9-12. (in Russian)]
2. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы // Кардиология. – 2018. – №58(11). – С. 35-40. [Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. *Kardiologija. Cardiology.* – 2018. – N58(11). – P. 35-40. (in Russian)]
3. Голованова Е.Д., Янковая Т.Н., Филиппова Ю.М. и др. Мониторинг использования гипотензивных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях // Материалы I кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы» 9-10 февраля. 2017 г., г. Нижний Новгород. – 2017. – С. 28-29. [Golovanova E.D., Jankovaja T.N., Filippova Ju.M. i dr. *Materialy I kardiologicheskogo foruma «Prakticheskajakardiologija: dostizhenijaiiperspektivy»* 9-10 fevralja 2017 g. Nizhnij Novgorod. – 2017. – P. 28-29. (in Russian)]
4. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // ГЕРОНТОЛОГИЯ: научно-практический журнал. – 2013. – Т.1, №1. – С. 8. [Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. *Starcheskaja astenija (frailty) kak koncepcija sovremennoj gerontologii* // *GERONTOLOGIJA: nauchno-prakticheskijzhurnal.* Gerontology. – 2013. – T.1, N1. P. 8. (in Russian)]
5. Носков С.М., Заводчиков А.А., Красивина И.Г. и др. Саркопения как геронтологическая проблема // Клиническая геронтология. – 2011. – №3-4, С. 49-52. [Noskov S.M., Zavodchikov A.A., Krasivina I.G. i dr. *Klinicheskaja gerontologija.* Clinical gerontology. – 2011. – N3-4. – P. 49-52. (in Russian)]
6. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Гусева Т.Ф. Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола: первая среди равных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – №17(3). – С. 4-14. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V., Guseva T.F. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* Cardiovascular therapy and prevention. – 2018. – N17(3). – P. 4-14. (in Russian)]
7. Подковина М.И., Костючкова Е.С., Баженова Д.С., Голованова Е.Д. Гериатрические синдромы – распространенность, диагностика, профилактика // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – №2. – С. 83-87. [Podkovina M.I., Kostyuchkova E.S., Bazhenova D.S., Golovanova E.D. *Geriatricheskie sindromy – rasprostranennost', diagnostika, profilaktika* // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj*

- medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N2. – P. 83-87. (in Russian)]
8. Burks T.N., Andres-Mateos E., Marx R. et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protect against disuse atrophy in sarcopenia // Science Translational Medicine. – 2011. – N3. – 82ra37.
  9. Collmati A., Marzetti E., Calvani R. et al. Sarcopenia in heart failure^ mechanisms and therapeutic strategies // Journal of Geriatric Cardiology. – 2016. – V.13(7). – P. 615-624. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411. 2016. 07. 004
  10. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age and Ageing. – 2019. – V.48., N1. – P. 16-31.
  11. Onder G. et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study // Lancet. – 2002. – N359. – P. 926-930.
  12. World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.

### Информация об авторах

*Айрапетов Карен Викторович* – очный аспирант кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [karenajrapetov1@mail.ru](mailto:karenajrapetov1@mail.ru)

*Голованова Елена Дмитриевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [golovanovaed@rambler.ru](mailto:golovanovaed@rambler.ru)

*Иванова Анна Ивановна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [aivanova07@mail.ru](mailto:aivanova07@mail.ru)

*Маврова Анастасия Андреевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [nasta-mavrova@mail.ru](mailto:nasta-mavrova@mail.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.