

Профилактика кардиоэмболического инсульта

П.Р. Камчатнов^{✉1}, З.Х. Осмаева², А.В. Чугунов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет», Грозный, Россия

[✉]pavkam7@gmail.com

Аннотация

Кардиоэмболический подтип ишемического инсульта (КЭИИ) – одна из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии. Трудности в значительной степени обусловлены объективной сложностью выявления нарушений сердечного ритма – наиболее частой причины КЭИИ, которые могут носить пароксизмальный характер. Современные методы длительной регистрации электрокардиограммы обеспечивают возможность их выявления и назначения адекватной терапии. В статье рассматриваются современные подходы к установлению причины КЭИИ и проведению профилактического лечения с применением антикоагулянтов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, апиксабан, рандомизированное исследование, профилактика.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В. Профилактика кардиоэмболического инсульта. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 102–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200509

Review

Prevention of cardioembolic stroke

Pavel R. Kamchatnov^{✉1}, Zareta Kh. Osmaeva², Aleksandr V. Chugunov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Chechen State University, Grozny, Russia

[✉]pavkam7@gmail.com

Abstract

Cardioembolic subtype of ischemic stroke (CEIS) is one of the most severe forms of cerebrovascular pathology. The difficulties are largely due to the objective difficulty of detecting heart rhythm disorders – the most common cause of CEIS, which can be paroxysmal in nature. Modern methods of long-term ECG registration make it possible to detect and prescribe adequate therapy. The article discusses modern approaches to determining the cause of the CEIS and to conduct preventive treatment with the use of anticoagulants.

Key words: ischemic stroke, cardioembolic stroke, anticoagulants, antiplatelet drugs, apixaban, randomized trial, prevention.

For citation: Kamchatnov P.R., Osmaeva Z.Kh., Chugunov A.V. Prevention of cardioembolic stroke. Consilium Medicum. 2020; 22 (9): 102–105. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200509

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из основных причин смертности и стойкой причиной инвалидизации в большинстве регионов мира. Несмотря на то что в ряде государств (большая часть стран Евросоюза, США, Канада) на протяжении последних двух десятилетий регистрируется устойчивая тенденция к снижению заболеваемости и летальности от острого ИИ, бремя заболевания является исключительно высоким, значительными являются и материальные затраты, связанные с лечением, реабилитационными мероприятиями, обеспечением достаточного уровня адаптации к повседневной жизни пациента, перенесшего ИИ [1].

Наиболее эффективным способом снижения риска развития как первичного, так и повторного ИИ, а также уменьшения бремени заболевания на самого пациента, его близких и на общество в целом является адекватная система профилактических мероприятий. Так, в итоге реализуемой Евросоюзом программы Stroke Action Plan for Europe (SAP-E) ожидается возможным к 2030 г. на 10% снизить заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), улучшить исход заболевания, в первую очередь за счет повышения эффективности профилактических мероприятий [2]. Исключительно важными являются такие профилактические мероприятия, как коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, обеспечение приверженности рациональному пищевому поведению и адекватному уровню физических нагрузок и пр. Вместе с тем трудно переоценить роль медикаментозной терапии, направленной на предупреждение повторных цереброваскулярных событий, выбор которой обусловлен патогенетическим подтипом перенесенного ИИ [3–5].

Одну из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии представляет собой кардиоэмболический подтип

ИИ (КЭИИ), причиной которого в подавляющем большинстве случаев является острая окклюзия кровоснабжающих головной мозг артерий эмболами из полостей сердца. По результатам разных исследований КЭИИ составляет около 1/4 всех ИИ [6]. При анализе 29 770 случаев ОНМК в 8 регионах Российской Федерации было установлено, что КЭИИ составляет около 20% всех ИИ [7]. Принимая во внимание, что важнейшей причиной КЭИИ является фибрилляция предсердий (ФП), вполне очевидно, что частота диагностики КЭИИ в значительной степени зависит от возможности выявления нарушений сердечного ритма, в частности от продолжительности регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). Так, результаты обсервационного исследования STROKESTOP (Швеция, 7173 обследованных в возрасте 75–76 лет, ранее ФП не выявлялась) показали, что при регистрации ЭКГ на протяжении 3 мес ФП была выявлена у 3% включенных в исследование [8]. В ходе другого исследования (ASSERT, 2580 больных с артериальной гипертензией старше 65 лет с нормальным ритмом сердца) пациентам имплантировался регистратор для постоянной регистрации ЭКГ [9]. Оказалось, что асимптомная ФП (диагноз устанавливался при наличии эпизодов предсердного ритма частотой <190 в минуту длительностью не менее 6 мин) была выявлена у 10% обследованных, а через 2,5 года наблюдения – уже у 35%, при этом у 16% уже имелись клинически проявления ФП. Дальнейшее изучение данной проблемы (исследование ASSERT II, 256 пациентов, из которых 48% ранее перенесли системную эмболию различной локализации, в том числе ИИ или транзиторную ишемическую атаку – ТИА; средний возраст – 74 года, среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc – 4,1 балла) показало, что при 16-месячном мониторингировании ЭКГ не менее одного эпизода ФП продолжительностью не менее 5 мин перенесли 34% обследованных [9].

Клиническое значение выявления источника КЭИИ при помощи пролонгированной регистрации ЭКГ имеет большое практическое значение, так как в значительной степени повышает выявляемость эпизодов ФП как причины КЭИИ и позволяет своевременно начать лечение с целью предупреждения повторных эпизодов кардиогенной эмболии, в частности КЭИИ. Так, регистрация ЭКГ с использованием имплантируемых электродов на протяжении 3 нед позволила установить причину криптогенных ТИА и ИИ, выявив пароксизмальную форму ФП у 1/4 пациентов [10].

На сегодняшний день наиболее эффективным и широко распространенным способом предупреждения КЭИИ является применение антикоагулянтов. На протяжении длительного периода времени, по сути дела, единственной группой таких препаратов являлись представители группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол и пр.). Результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению эффективности их применения для предупреждения кардиоэмболических событий, в том числе КЭИИ, показали, что указанные препараты имеют несомненное преимущество по сравнению как с плацебо, так и с антитромбоцитарными препаратами [11, 12]. Широкое применение антикоагулянтов в клинической практике значительно повысило эффективность предупреждения как первичного, так и повторного КЭИИ.

Для стандартизации выбора показаний к назначению антагонистов витамина К были сформулированы рекомендации по стратификации риска кардиоэмболий, которые стали доступными врачам в виде схемы CHADS₂, в соответствии с которой проводится учет факторов, повышающих вероятность кардиоэмболии (перенесенные ранее церебральные кардиоэмболические события, пожилой возраст, наличие застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и сахарного диабета). В последующем указанная схема была дополнена такими критериями, как наличие тромбоза эмболического синдрома и сосудистых поражений разной локализации, снижение фракции выброса и половая принадлежность – схема CHADS₂VASC [13]. Применение указанного инструмента обеспечило повышение точности при отборе пациентов для назначения антикоагулянтов, соблюдение оптимального соотношения риск/польза при проведении терапии. Важно, что использование схемы CHADS₂VASC не требует сложных инвазивных методов диагностики, может быть осуществлен без существенных затруднений выполняться специалистами разного профиля в амбулаторных условиях.

Вместе с тем серьезными проблемами, ограничивающими широкое применение антикоагулянтов среди пациентов, перенесших КЭИИ и нуждающихся в обеспечении мероприятий вторичной профилактики, оказались невысокая приверженность проводимой терапии, в особенности долгосрочной и ассоциированной с рисками геморрагических осложнений, а также неврологические (парезы) и когнитивные (нейрокогнитивные) расстройства, наблюдающиеся у пациента, перенесшего ОНМК [14]. Пациенты зачастую с высокой приверженностью начинали прием антикоагулянтов, однако потребность в систематическом контроле эффективности антикоагуляции (в особенности до появления доступных индивидуальных приборов для измерения международного нормализованного отношения – МНО), необходимость строго придерживаться специфического пищевого рациона значительно снижали готовность проводить лечение в последующем. Серьезные проблемы с обеспечением достижения и поддержания целевого уровня МНО, предупреждения геморрагических осложнений (гастроинтестинальные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения другой локализации вследствие травматизации) наблюдались в случае отсутствия адекватного квалифицированного ухода за больными.

Ситуация в значительной степени изменилась с появлением в фармакологическом арсенале нового класса лекарст-

венных препаратов – пероральных антикоагулянтов, представителем которого является апиксабан (Эликвис). Апиксабан – мощный прямой ингибитор фактора свертываемости крови Ха (совместно с фактором свертывания V и ионами кальция образует ферментный комплекс, выполняющий в организме млекопитающих функцию активатора протромбина). Апиксабан селективно обратимо блокирует активный центр фермента вне зависимости от присутствия антитромбина III, ингибирует свободный и связанный фактор Ха, подавляет активность протромбиназы. В результате угнетения активности фактора Ха апиксабан предупреждает образование тромбина и, соответственно, тромбов. Апиксабан непосредственно не обладает прямым влиянием на агрегацию тромбоцитов, однако способен опосредованно ингибировать их агрегацию, индуцированную тромбином.

Апиксабан предназначен для перорального применения, при его назначении изменяются показатели системы свертывания крови, наблюдается удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени, увеличивается значение МНО. Вместе с тем изменения указанных показателей при пероральном применении терапевтических доз препарата незначительны и не являются постоянными. Вследствие этого лабораторный контроль указанных параметров с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Возможность применения апиксабана и его безопасность при назначении с целью предупреждения КЭИИ достаточно полно изучены в ходе рандомизированных клинических исследований. Одним из наиболее значимых исследований является AVERROES, носившее дизайн рандомизированного двойного слепого, в которое были включены 5999 пациентов с ФП и как минимум одним фактором риска ИИ (среднее значение по CHADS₂ – 2,1 балла), имевшие противопоказание к назначению антагонистов витамина К [15]. Больные получали апиксабан (5 мг 2 раза в сутки) или ацетилсалициловую кислоту – АСК (81–324 мг/сут). Первичными конечными точками рассматривались КЭИИ или другие системные эмболии, средний период наблюдения составил 1,1 года (к этому сроку различия между группами достигли достоверного характера и было убедительно продемонстрировано преимущество апиксабана). Было установлено, что в группе больных, принимавших апиксабан, указанные события развились у 51 пациента (1,6% в год), тогда как в группе, получавшей АСК, – у 113 больных (3,7% в год); относительный риск (ОР) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,62; $p < 0,001$. Смертность составила 3,5% в год в группе апиксабана и 4,4% в год – в группе АСК (ОР 0,79; 95% ДИ 0,62–1,02; $p = 0,07$). В группе, получавшей апиксабан, было зарегистрировано 44 случая больших кровотечений (1,4% в год) и у 39 больных (1,2% в год) – в группе АСК (ОР 1,13; 95% ДИ 0,74–1,75; $p = 0,57$). Таким образом, результаты исследования убедительно продемонстрировали более высокую эффективность апиксабана по сравнению с АСК в отношении предупреждения КЭИИ и безопасности применения и показали возможность применения апиксабана с целью профилактики КЭИИ у пациентов с невозможностью назначения антагонистов витамина К, при том что риск геморрагических осложнений разной локализации не повышался.

В последующем исследование было продолжено с целью оценки риска развития КЭИИ и основных типов геморрагических осложнений (тяжелые кровотечения, внутричерепные кровоизлияния), но уже с открытым дизайном [16]. Продолжительность открытой фазы исследования составила от 2,5 до 3,5 года (медиана – 3,0 года). Частота КЭИИ и системных эмболий иной локализации составила 1,0% в год, тяжелых кровотечений – 1,2% в год, геморрагического инсульта – 0,3% в год. После внесения соответствующих поправок в ходе статистического анализа оказалось, что значе-

ния перечисленных показателей существенно не отличались от таковых, полученных в ходе двойного слепого исследования. Таким образом, была подтверждена достаточная эффективность аписабана как средства предупреждения системных эмболий, в том числе КЭИИ, при достаточной степени безопасности лечения.

Интерес вызывают проблемы эмболического инсульта с неустановленным источником (*англ.* embolic strokes of undetermined source – ESUS), причиной которого могут быть как патология сердца, так и атеросклеротическое поражение крупных артерий и дуги аорты, в том числе артерио-артериальных эмболий [17]. Неоднократно предпринимались попытки сравнения эффективности антитромбоцитарных препаратов (АСК) и антикоагулянтов (варфарин) с целью предупреждения ESUS [18, 19]. Вместе с тем результаты исследований WASID, SAMMPRIS и некоторых других не смогли продемонстрировать преимущества того или иного способа предупреждения ИИ. В этой связи значительный интерес представляет начатое в 2019 г. рандомизированное клиническое исследование ARCADIA (*англ.* AtRial Cardio-pathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke trial), посвященное оценке предположения о большей эффективности применения аписабана по сравнению с АСК с целью предупреждения повторного ИИ у пациентов с ESUS и признаками предсердной кардиопатии [20].

Принимая во внимание нарастание с возрастом заболеваемости ФП, значительный интерес представляет вопрос о применении аписабана у пожилых пациентов [21]. Применение антикоагулянтов у данной категории больных представляет собой сложную задачу, учитывая высокий риск развития нежелательных побочных явлений, а также высокую вероятность лекарственных взаимодействий в случае необходимости одновременного приема нескольких лекарственных препаратов в условиях нарушения их метаболизма и элиминации из организма. Решению данной проблемы было посвящено исследование, в ходе которого были проанализированы результаты применения разных антикоагулянтов у 24 тыс. пациентов в возрасте старше 75 лет (32 клинических исследования) [22]. Для оценки возможности применения разных препаратов использовался классификатор FORTA (Fit FOR The Aged), позволяющий оценить целесообразность и необходимость применения лекарственных средств у пациента пожилого и старческого возраста [23]. Результаты исследования показали, что применение аписабана оказалось максимально благоприятным, а его назначение является абсолютно показанным (класс А) у данного контингента больных. Применение других антикоагулянтов – неантагонистов витамина К (дабигатран, эноксабан) и варфарина – также продемонстрировало свою эффективность, однако оно оказалось менее безопасным вследствие повышенного риска геморагических осложнений.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о возможности применения препарата Эликвис (аписабан) с целью предупреждения КЭИИ как эффективного и относительно безопасного лекарственного средства. В настоящее время, в соответствии с приказом Минздрава России [24], Эликвис в дозировке 2,5 и 5 мг включен в список лекарственных препаратов для реализации государственной программы по борьбе с сердечно-сосудистым заболеванием, закупаемых для амбулаторных пациентов из федерального и/или регионального бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Li L, Scott CA, Rothwell PM on behalf of the Oxford Vascular Study. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke* 2020; 51: 34–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
- A unified European action plan on stroke. Editorial. *Lancet Neurol*. Published online November 9, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30409-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30409-9)
- Arnett DK, Blumenthal S, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
- Резник Е.В., Джиоева О.Н., Камчатнов П.Р., Никитин И.Г. Вторичная профилактика инсульта: взгляд терапевта и кардиолога. *Неврология и ревматология. Consilium Medicum (Прил.)*. 2019; 1: 12–24.
[Reznic E.V., Dzhioeva O.N., Kamchatnov P.R., Nikitin I.G. Secondary prevention of stroke: the view of a therapist and cardiologist. *Neurology and Rheumatology. Consilium Medicum (Suppl.)*. 2019; 1: 12–24 (in Russian).]
- Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. *Атеротромбоз*. 2016; 2: 97–8. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97
[Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Prevention of recurrent non-cardioembolic ischemic stroke based on antiplatelet agents. *Atherothrombosis*. 2016; 2: 97–8. DOI: 10.21518/2307-1109-2016-2-89-97 (in Russian).]
- Rosales JS, Alet MJ, Pujol Lereis VA, Ameriso SF. Fall in the Proportion of Atherothrombotic Strokes During the Last Decade. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29 (12): 105257. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105257
- Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А. и др. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 5–12. DOI: 10.17116/nevro20191190825
[Klochihina O.A., Stakhovskaya L.V., Polunina E.A. et al. Epidemiology and prognosis of the level of morbidity and mortality from stroke in different age groups according to the territorial-population register. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119 (8): 5–12 (in Russian).]
- Svensen E, Engdahl J, Al-Khalili F et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343
- Healey J, Alings M, Ha A et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation* 2017; 136: 1276–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845
- Tayal A, Tian M, Kelly K et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696–701. DOI: 10.1212/01.wnl.0000325059.86313.31
- Jowett S, Bryan S, Mant J et al. Cost effectiveness of warfarin versus aspirin in patients older than 75 years with atrial fibrillation. *Stroke* 2011; 42 (6): 1717–21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600767
- Niska R, Han B. Anticoagulation for Patients with Atrial Fibrillation in Ambulatory Care Settings. *Am Board Fam Med* 2009; 22: 299–306. DOI: 10.3122/jabfm.2009.03.080218
- Giralt-Steinhilber E, Cuadrado-Godia E, Ois Á et al. Comparison between CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 2013; 20 (4): 623–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03807.x
- Mercaldi CJ, Ciarametaro M, Hahn B et al. Cost Efficiency of Anticoagulation With Warfarin to Prevent Stroke in Medicare Beneficiaries With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* 2011; 42 (1): 112–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592907
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyne C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17. *N Engl J Med* 2011; 364 (9): 806–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Benz AP, Eikelboom JW, Yusuf S et al. Long-Term Treatment with Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation: Outcomes during the Open-Label Extension following AVERROES. *Thromb Haemost* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1717115
- Hart RG, Diener HC, Coulters S et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
- Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa043033
- Amarencu P, Davis S, Jones E et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45: 1248–57. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004251
- Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell D et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke (ARCADIA) randomized trial: Rationale and Methods. *Int J Stroke* 2019; 14 (2): 207–14. DOI: 10.1177/1747493018799981
- De Bruijn R, Heeringa J, Wolters F et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1288–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2161
- Wehling M, Collins R, Gil VM et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34 (7): 499–507. DOI: 10.1007/s40266-017-0466-6
- Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2018; 35: 61–71. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2

24. Приказ Минздрава России №1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях...» от 09.01.2020.

[Order of the Ministry of health of the Russian Federation №1n "On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year in outpatient conditions..." dated 09.01.2020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Осмаева Зарета Хамзатовна – ассистент каф. неврологии и психиатрии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». E-mail: osmaeva-z79@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0889-4227

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Pavel R. Kamchatnov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: pavkam7@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6747-3476

Zareta Kh. Osmaeva – Assistant, Chechen State University. E-mail: osmaeva-z79@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-0889-4227

Aleksandr V. Chugunov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: warmtree@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4506-8095

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.11.2020