

УДК: 616. 127-005.8

Клеткина А. С., Ефремова О.А.

Kletkina A.S., Efremova O.A.

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ****ANTITHROMBOTIC THERAPY OF ATRIAL FIBRILLATION****Аннотация**

В данной работе рассматриваются результаты анализа 30 историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу фибрилляции предсердий. Выявлены факторы риска тромбоземболических осложнений фибрилляции предсердий, с целью профилактики исследуемым назначены антитромбоцитарные препараты, доказавшие свою эффективность, однако, согласно рекомендациям, препаратами выбора являются антагонисты витамина К, применение которых ограничено возможностью определения МНО.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения, коагулограмма, международное нормализованное соотношение, антитромботическая терапия.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречаемых в клинической практике тахикардий, ее распространенность в общей популяции колеблется от 0,3 до 0,4%. Выявляемость ФП увеличивается с возрастом. Так, среди людей до 60 лет она составляет приблизительно 1% случаев, а в возрастной группе старше 80 лет – более 6%. Около 50% пациентов с фибрилляцией предсердий в США – лица старше 70 лет, и более 30% госпитализированных в

Abstract

The article covers the results of analysis of 30 case histories of patients undergoing inpatient treatment of atrial fibrillation. The author reveals the risk factors of thromboembolic complications of atrial fibrillation and gives guidelines on prescribing antiplatelet drugs that have proved their efficiency in preventive practices. However, according to common recommendations, the drugs of choice are antagonists vitamin K, the use of which is limited by the possibility of the INR determination.

Key words: atrial fibrillation; thromboembolic events; coagulogram; international normalized ratio; antithrombotic therapy.

связи с нарушениями ритма сердца составляют больные с этой аритмией. Пожилые люди, страдающие заболеваниями сердца и сосудов, переносят пароксизмы ФП в 4,1% случаев; у людей такого же возраста, не страдающих сердечнососудистыми заболеваниями, ФП выявляется только в 1,6% случаев. Согласно рекомендациям ВНОК и ВНОА 2011г. целями лечения ФП являются уменьшение симптомов и профилактика тяжёлых осложнений. Методы профилакти-

ки осложнений, включают: антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. Например, варфарин блокирует в печени синтез витамин К зависимых факторов свёртывания крови, а именно, фактора II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свёртываемости замедляется. Оптимальное противосвёртывающее действие наблюдается на 3-ий- 5-ый день от начала применения препарата.

Антагонисты витамина К. Согласно принципам доказательной медицины,

препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являются антагонисты витамина К. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с клапанной ФП снижает общий риск (ОР) развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год. Приём антагонистов витамина К снижал ОР ишемического инсульта на 67%.

Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с контролем. Риск внутрисерпных кровотечений был низким. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике (меньше выражен кумулятивный эффект), обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО. Вар-

фарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях. Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного. Напрямую антагонисты витамина К сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в 9 исследованиях. Антагонисты витамина К по эффективности достоверно превосходили ацетилсалициловую кислоту, снижая ОР инсульта на 39%. В исследовании ВАФТА антагонисты витамина К (целевое значение МНО 2-3) имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 75 мг в отношении профилактики суммы случаев смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутрисерпных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было. Эти результаты согласуются с данными небольшого исследования WASPO, в котором в группе ацетилсалициловой кислоты по сравнению с группой варфарина было существенно больше нежелательных событий, включая серьезные кровотечения (33% и 6%, соответственно; $p=0,002$). Тем не менее, при анализе исследований, проведенных до исследования ВАФТА, риск внутрисерпных кровотечений в группах варфарина, применяемого под контролем МНО, был в два раза выше, чем в группах ацетилсалициловой кислоты, хотя абсолютное увеличение риска было небольшим (0,2% в год). Новые пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта при ФП делятся на два класса: пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как дабигатран) и пе-

пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (такие как ривароксабан, апиксабан и др.). В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного этапа коагуляции. Другой пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который изучается в продолжающемся крупном клиническом исследовании III фазы — эдоксабан.

Во всех трех исследованиях новых пероральных антикоагулянтов продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество: безопасность в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также тенденции к снижению смертности. Тем не менее, в результатах каждого исследования имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП.

Например, мета-анализ 7-ми исследований дабигатрана (при ФП, венозных тромбоэмболиях и т.д.), в которых участвовали 30 000 пациентов, выявил повышение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение общей смертности на 11% при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Результаты исследований ROCKET-AF и ARISTOTLE указывают, что эффективность ривароксабана и апиксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана и апиксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений. Однако в группе ривароксабана и апиксабана отмечалось больше крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Для дабигатрана це-

лесообразно использовать тесты, непосредственно отражающие ингибирование тромбина (экариновое время свертывания и тромбиновое время свертывания); также можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), особенно в случае экстренной необходимости, хотя корреляция здесь не является линейной, особенно при высоких концентрациях. Ривароксабан удлиняет протромбиновое время, поэтому данный показатель можно применять для приблизительной оценки антикоагулянтного эффекта этого препарата. Эффективность пероральных ингибиторов фактора свертывания крови Ха лучше всего оценивать с помощью теста для определения анти-Ха активности. Новые пероральные антикоагулянты не имеют специфических антидотов, поэтому лечение кровотечений является в основном симптоматическим, особенно с учетом относительно короткого периода полувыведения этих лекарственных средств.

Цель исследования – проанализировать методы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и пороками сердца и оценить выполнение стандартов и эффективность ведения больных в рутинной врачебной практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в МБУЗ городская больница №2 г. Белгорода.

Полученные результаты. Таким образом, всего проанализировано 30 историй болезни пациентов с клапанной формой ФП: 8 (26,7 %) мужчин и 22 (73,3 %) женщин в возрасте от 47 до 83 лет. Среди обследованных у 7 (23,3 %) была пароксизмальная форма ФП, у 23 (76,7 %) – перманентная форма заболевания. В зависимости от частоты сердечных сокращений и тахисистолическая форма встречалась у 14 больных (46,7%), нормосистолическая форма у 14 (46,7%), а брадисистолическая у 2 (6,6%)

пациентов. Детальный анализ отдельных факторов риска свидетельствует, что наиболее часто встречается сердечная недостаточность – у 96,7% всех обследованных пациентов. артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца отмечали у 76,7 % больных, атеросклеротическая болезнь сердца- 56,7%, хроническая ревматическая болезнь сердца у 33,3% пациентов, легочную гипертензию диагностировали у 30% обследованных, сахарный диабет – у 26,7%, перенесенный ранее инсульт – у 13,3 %, поражение сосудов головного мозга – у 66,7% обследованных, стенокардия напряжения и хроническая почечная недостаточность у 10%, дыхательная недостаточность 16,7%, возраст более 65 лет – у 56,7 %. Среди жалоб наиболее часто отмечается слабость – 70%, одышка 76,7%, перебои в работе сердца 36,7%, боли за грудиной 30%, сердцебиение, кашель и отеки нижних конечностей по 26,7%. По данным анамнеза длительность ФП составляет от 2 недель-3% до многих лет (более 9 лет). По данным объективного исследования пульс обследуемых находился в пределах от 60 до 140 в мин, в среднем 91 уд/мин. Дефицит пульса наблюдался у 1го больного и составил 10 уд/мин. Систолическое давление на обеих руках колеблется от 100 до 200 мм.рт.ст, в среднем 133 мм.рт.ст. Диастолическое давление в пределах от 60 до 120 среднее составило 74 мм.рт.ст. По данным инструментальных методов исследования: ЭхоКГ (предоставлена у 25 больных): фракция выброса снижена (в пределах 29-55%) у 32% обследуемых, конечный диастолический объем определен у 17 пациентов: у 88% из них он увеличен(60-304) и составляет в среднем 139 мл. объем левого желудочка в диастолу определялся у 22 больных: у 22,7% увеличен и составляет 69 мм; в систолу определен у 17 больных: увеличен у 17,6%(в среднем 58 мм). толщина межжелудочковой перегородки определена у 23 больных, у 22 из них утолщена и составляет 13мм. Кроме того у 40% обследованных

обнаружена легочная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, а у 4% протез митрального клапана, пристеночные тромбы левого предсердия, выпот в полость перикарда и диссекция межпредсердной перегородки. По данным ЭКГ ЧСС в среднем составляет 83 уд/мин. Фибрилляция предсердий обнаружена у 63,3%, отклонение электрической оси сердца влево 48%, горизонтальная 3%, вправо 3%; блокада левой ножки пучка Гиса: неполная 10%, полная 3%, блокада правой ножки пучка Гиса 16,6%-неполная, 3% полная. Неспецифические нарушения процессов реполяризации у 40%, единичная желудочковая экстрасистола 23,3%, инфаркт миокарда острая стадия 6,7%, работа ЭКС в норме 3%. По данным коагулограммы: фибриноген определялся у 11 больных: у 9% снижен, тромбиновое время (12 исследуемых): у 16,6% снижен, у 25% (в пределах 19-20) повышен, АЧТВ (13 исследуемых) повышен у 69% и составляет в среднем 52с, ПТИ определен у 15 больных у 73,3% увеличен и составляет в среднем 74%; протромбиновое время(15 больных) повышено у 86,7% и составляет в среднем 19сек. Международное нормализованное соотношение определялось у 6 больных: повышено у 50% (1,3- 2,0). За время лечения в стационаре исследуемые получали следующую анти тромботическую терапию: антикоагулянты непрямого действия(производные индандиона)-6,7%, гепарин-6,7%; антиагреганты 23,3%; кардиомагнил 73,3%, На фоне проводимой терапии состояние больных улучшилось 97%, осталось неизменным 3%. Пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии 80%, состояние средней тяжести 20% исследуемых.

Обсуждение результатов. В результате исследования было выявлено, что фибрилляцией предсердий страдают чаще женщины в возрасте старше 60 лет. Наиболее часто встречается перманентная тахи-и нормосистолическая формы ФП. Среди факторов риска чаще встречается сердечная недо-

статочность, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Для пациентов данной группы характерны: жалобы на одышку, слабость и перебои в работе сердца, тахикардия и повышение АД, на ЭхоКГ выражена гипертрофия и дилатация сердца, снижение фракции сердечного выброса, по данным ЭКГ также подтверждается гипертрофия миокарда (преимущественно левых отделов), встречаются блокады ножек пучка Гиса, единичные желудочковые экстрасистолы. По данным коагулограммы высокий риск тромбообразования. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют, что больше половины пациентов с ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений имеют абсолютные показания к применению антикоагулянтной терапии. С целью медикаментозного лечения исследуемым назначены: антитромбоцитарные препараты (большая часть больных), ограниченное число пациентов получало антагонисты витамина К, в частности варфарин, что вероятно связано с ограничением контроля МНО. Состояние пациентов улучшилось, большинство пациентов выписано в удовлетворительном состоянии.

Выводы. В результате исследования было выявлено, что факторами риска тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий являются; женский пол, возраст - старше 65 лет, пороки митрального клапана, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в анамнезе. В целом терапия оказалась эффективной, однако согласно рекомендациям препаратами выбора являются антагонисты витамина К, применяемые только у 6,7% больных. Безусловно, ограниченные возможности определения МНО (определено лишь у 20% исследуемых) при приеме варфарина обуславливают сложности в подборе дозы препарата, и решить эту проблему можно только при условии доступности метода определения

МНО, расширения возможностей применения новых антикоагулянтов, которые доказали свою эффективность при ФП и не требуют лабораторного контроля.

Литература:

1. Бокерия Л.А. Интервенционное лечение тахикардий у пациентов после гемодинамической коррекции врождённых пороков сердца. / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, В.П. Подзолков, Е.А. Артюхина // Вестник Аритмологии. 2010. №60. С.29-36.
2. Верес А.А.. Самопроизвольное восстановление ритма после 46 лет фибрилляции предсердий у 77-летней больной с ревматическим пороком сердца / А.А. Верес, Л.М. Джатдоева, В.В. Тамбиева // Кисловодск: Вестник аритмологии. 2007. №49. С.65-66.
3. Жиров И.В. Нефармакологические способы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Жиров И.В., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Осмоловская Ю.Ф., Герасимов А.М., Савченко А.П., Терещенко С.Н. // Журнал Кардиология. 2012. №9. С. 64 – 68.
4. Лебедев Д.С. Случай успешной катетерной аблации трепетания предсердий у пациентки с протезом митрального клапана / Д.С. Лебедев, Р.Б. Татарский, В.К. Лебедева, С.В. Гуреев // СПб: вестник аритмологии. 2007. №49. С.51-53.
5. Лебедева В.К. Выбор тактики лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий, проведением по дополнительному пути у беременной с аномалией Эбштейна. / Лебедева В.К., Лебедев Д.С., Гуреев С.В, Вандер М.А., Яковлев А.В. // СПб: ФБГУ Вестник Аритмологии. 2012. №70. С. 75-79.
6. Омельченко М.Ю. Нарушения ритма у больных с митральной недостаточностью до и после хирургического лечения / М.Ю. Омельченко, В.А. Барт, Б.Б. Бондаренко // СПб: Вестник аритмологии. 2008. №52. С.27-31.
7. Ревшвили А.Ш. Клинический случай устранения инцизионной предсердных

тахикардии после операции Мастарда с использованием системы CARTO / А.Ш. Ревишвили, Е.А.Артюхина // Вестник Аритмологии. 2008. №51. С.68-71.

8. Ревишвили А.Ш. Интервенционное лечение инцизионных предсердных тахикардий после коррекции врождённых пороков сердца с использованием трехкамерной навигационной системы картирования CARTO / А.Ш. Ревишвили, Ф.Г. Рзаев, С.К.Джетыбаева // Вестник Аритмологии. 2004. №36. С.42-47.

9. Рычков, А. Ю. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий / Рычков, А. Ю. // Вестник аритмологии. 2008. №50. С. 46-49.

10. Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011г. [Электронный ресурс] / 2011. № 3. Режим доступа: <http://medprofaltay.ru> – загл.с экрана.

11. Целуйко В.И. Профилактика тромбоемболического инсульта при фибрилляции предсердий: стандарты и реальность / В.И. Целуйко, Т.В. Мотылевская, И.М. Марцовенко, Н.А. Ополонская // Украинский кардиологический журнал. 2011. №1. С.7-12.

12. Шипулин В. М. Хирургическая профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Шипулин, В. М., Евтушенко, А. В., Князев, М. Б., Кривов, М. В., Князева, Е. К., Попов, С. В., Антонченко, И. В. // Томск: Вестник Аритмологии. 2001. №23. С.20-23.

References:

1. Boqueria L.A., Revishvili A.Sh., Podzolkov V.P., Artyuhina E.A. Interventsionnoe lechenie takhikardiy u patsientov posle gemodinamicheskoy korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa // Vestnik Aritmologii [Interventional Treatment of Tachycardias in Patients after Hemodynamic Correction of Congenital Heart Disease // Arrhythmology Journal]. 2010. № 60. pp. 29-36.

2. Veres A. Dzhatdоеva L.M., Tambieva V.V. Samoproizvolnoe vosstanovlenie ritma

posle 46 let fibrillyatsii predserdiy u77-letney bol'noy s revmaticheskim porokom serdtsa // Kislovodsk: vestnik aritmologii [Spontaneous Recovery Rate after 46 Years of Atrial Fibrillation in a 77 -year-old Patient with Rheumatic Heart Disease // Kislovodsk: Arrhythmology Journal]. 2007. № 49. pp. 65-66.

3. Zhiron I.V., Cherkavskaya O.V., Rudenko B.A., Osmolovskaya Y.F., Gerasimov A.M., Savchenko A.P., Tereshchenko C.N. Nefarmakologicheskie sposoby profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy // Zhurnal "Kardiologiya" [Non-pharmacological Prevention of Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation // Cardiology Journal]. 2012. № 9. pp. 64-68.

4. Lebedev D.S., Tatarsky R.B., Lebedeva V.K., Gureev S.V. Sluchai uspehnoy kateternoy ablyatsii trepetaniya predserdiy u patsientki s protezom mitralnogo klapana // S-Pb: Vestnik aritmologii [The Case of Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in a Patient with Mitral Valve Prosthesis // S-Pb: Arrhythmology Journal]. 2007. № 49. pp. 51-53.

5. Lebedev V.K., Lebedev D.S., Gureev S.V., Vander M.A., Yakovlev A.V. Vybor taktiki lecheniya paroksizmalnoy fibrillyatsii predserdiy provedeniem po dopolnitelnomu puti u beremennoy s anomaliey Ebshteina // S-Pb: Vestnik aritmologii [The Choice of Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Carrying on through Additional Ways in a Pregnant Woman with Ebstein's Anomaly // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2012. № 70. pp. 75-79.

6. Omelchenko M.Yu., Bart V.A., Bondarenko B.B. Narusheniya ritma u bolnykh s mitralnoy nedostatochnostyu do i posle khirurgicheskogo lecheniya // S-Pb: Vestnik aritmologii [Rhythm Abnormalities in Patients with Mitral Regurgitation before and after Surgical Treatment // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2008. № 52. pp. 27-31.

7. Revishvili A.Sh., Artyuhina E.A. Klinicheskiy sluchai ustraneniya intsizionnoy predserdnoy takhikardii posle operatsii Mastarda

s ispolzovaniem sistemy CARTO // S-Pb: Vestnik aritmologii [Clinical Case of Eliminating Incisional Atrial Tachycardia after Mustard Surgery Using CARTO System. // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2008. № 51. pp. 68-71.

8. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Dzhetybaeva S.K. Interventsionnoe lechenie intsizionnyh predserdnyh takhikardiy posle korrektsii vrozhdennih porokov serdtsa s ispolzovaniem trekhkamernoy navigatsionnoy sistemy kartirovaniya CARTO // Vestnik aritmologii [Intervention Treatment of Incisional Atrial Tachycardias after Correction of Congenital Heart Disease Using a Three-Chamber Navigation Mapping System CARTO // Arrhythmology Journal]. 2004 . № 36. pp. 42-47,

9. Rychkov A.Yu. Antikoagulyanty pri fibrillyatsii predserdiy // Vestnik aritmologii [Anticoagulants in Atrial Fibrillation // Arrhythmology Journal]. 2008. № 50. pp. 46-49.

10. Sulimov V.A. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendatsii VNOK i VNOA [Diagnostics and Treatment of Atrial Fibrillation. GFCF and VNOA Guidelines]. 2011. № 3. URL: <http://medprofaltay.ru-zagl.s.screen>.

11. Tseluyko V.I., Motylevskaya T.V., Martsovenko I.M., Opolonskaya N.A. Profilaktika tromboembolicheskogo insulta pri fibrillyatsii predserdiy: standarty i realnost // Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal [Thromboembolic Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Standards and Reality // Ukrainian Journal of Cardiology]. 2011. № 1. pp. 7-12.

12. Shipulin V.M., Yevtushenko A.V., Knyazev M.B., Krivov M.B., Knyazeva V.K., Popov S.V., Antonchenko I.V. Khirurgicheskaya profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrilyatsiei predserdiy // Tomsk: Vestnik aritmologii [Surgical Prophylaxis of Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation // Tomsk: Arrhythmology Journal]. 2001. №23. pp.20-23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефремова Ольга Алексеевна,

*д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой факультетской
терапии Медицинского института,
НИУ «БелГУ»,
ул. Победы, 85, г. Белгород,
308015, Россия
e-mail: efremova@bsu.edu.ru*

Клеткина Алина Сергеевна

*студент 6 курса
Медицинского института
НИУ «БелГУ»
ул. Победы, 85, г. Белгород,
308015, Россия*

DATA

ABOUT THE AUTHORS

Efremova Olga Alekseevna

*Doctor of Medicine, Professor
Head of the Department of Faculty
Medicine Institute of Medicine
Belgorod State National Research
University*

*85 Pobeda St., Belgorod, 308015,
Russia*

e-mail: efremova@bsu.edu.ru

Kletkina Alina Sergeevna

*6th course student Institute
of Medicine Belgorod State
National Research University
85 Pobeda St., Belgorod, 308015,
Russia*