

doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136



Краткое сообщение/Brief report

Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин

Т.А. Барбашина[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

О.Ю. Махова, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Описывается клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациента 46 лет с впервые возникшей фибрилляцией предсердий на фоне приема варфарина; обсуждается дальнейшая тактика ведения больного. Вследствие неэффективности медикаментозной кардиоверсии (КВ) и необходимости восстановления синусового ритма планировалась электрическая КВ. Перед плановым восстановлением ритма была выполнена чреспищеводная эхокардиография и выявлен тромб в ушке левого предсердия. Учитывая, что пациент длительно находился на адекватной терапии варфарином, было принято решение назначить препарат из группы прямых пероральных антикоагулянтов дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут сроком на 8 недель. Контрольное чреспищеводное эхокардиографическое исследование констатировало растворение тромба.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дабигатрана этексилат, тромб ушка левого предсердия, чреспищеводная эхокардиография

Для цитирования: Барбашина Т.А., Махова О.Ю. Клинический случай лизиса тромба ушка левого предсердия на фоне терапии дабигатраном у пациента с фибрилляцией предсердий, ранее получавшего варфарин. *Атеротромбоз*. 2019;(2):130-136. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation previously treated with warfarin

Tat'yana A. Barbashina[✉], ORCID: 0000-0001-7656-2921, e-mail: kurskmed@mail.ru

Olesya Yu. Makhova, ORCID: 0000-0003-1940-9204, e-mail: kurskmed@mail.ru

Kursk State Medical University; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

The article describes the clinical observation of LAA thrombosis in a 46-year-old patient with atrial fibrillation that first occurred during taking warfarin; discusses further management of the patient. Due to inefficacy of medical cardioversion (CV) and the need to restore sinus rhythm, electric CV was planned. Before the planned restoration of the rhythm, transesophageal echocardiography was performed and a thrombus in the LAA was detected. Given that the patient had been on adequate warfarin therapy for a long time, it was decided to prescribe a drug from the direct oral anticoagulants group dabigatran etexilate at a dose of 150 mg BID for 8 weeks. The control transesophageal echocardiographic examination showed evidence of complete lysis of thrombus.

Keywords: Atrial fibrillation, dabigatran etexilate, left atrial thrombus, transesophageal echocardiography

For citation: Barbashina T.A., Makhova O.Yu. A clinical case of lysis of thrombus in the left atrial appendage in a patient with atrial fibrillation, previously treated with warfarin. *Atherothrombosis = Atherothrombosis*. 2019;(2):130-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-130-136

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) рассматривается как источник тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а следовательно, как

причина кардиоэмболического инсульта. По данным литературы, при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) перед кардиоверсией (КВ) тромб УЛП выявляется в 8–25,6% случаев [1–4].

На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы по тактике ведения пациентов с тромбом УЛП. Остается много вопросов, связанных с оптимальной медикаментозной терапией в подобных ситуациях. Какой антикоагулянт предпочтительнее использовать в том или ином случае при обнаружении тромба в УЛП? Какова оптимальная продолжительность такой терапии? В связи с этим клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность прямого перорального антикоагулянта (ППАКГ, ранее называемых НОАК) дабигатрана этексилата, представляет большой практический интерес.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент: мужчина 46 лет, рост 194 см, вес 110 кг. Благоприятный семейный анамнез: среди родственников не наблюдалось эмболий, аритмии, кровотечений.

Клинический диагноз. Идиопатическая фибрилляция предсердий, впервые возникшая. Неэффективная попытка медикаментозной кардиоверсии (амиодароном). Варфаринотерапия. Тромбоз ушка левого предсердия. Электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма. ХСН 0 (ФК 0).

Шкала симптомов EHRA I. Шкалы CHA2DS2VASc = 0. HASBLED = 0.

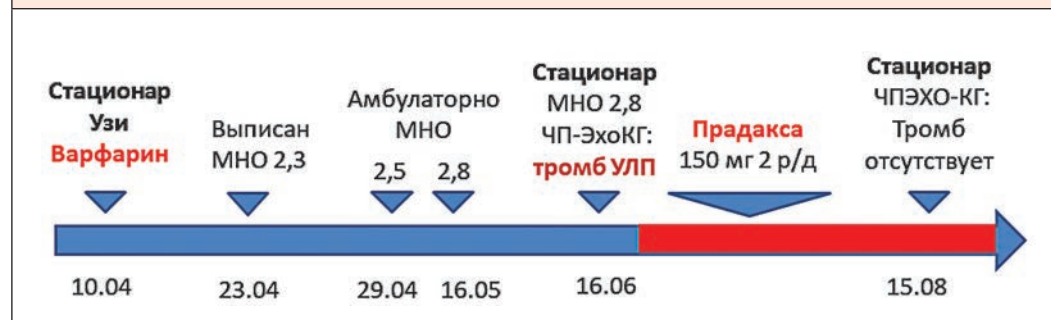
История заболевания. Пациент был подвезен в госпитальное медицинское обследование перед направлением в служебную командировку. Участвовал в боевых действиях. Во время интенсивной психоэмоциональной и физической нагрузки впервые ощутил дискомфорт в прекардиальной области. Не предавал этому значения, продолжал несение службы. После возвращения из командировки, через 1 неделю после вышеописанных событий, был направлен на медицинскую реабилитацию. Самочувствие оценивал как хорошее. Жалоб не предъявлял. На ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с ЧСС около 90 уд/мин. По данным трансторакальной эхокардиографии патологии не выявлено. Со стороны других систем и органов — без патологии.

Ход основных последующих событий отражен на *рисунке 1*.

Начата антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (АВК) варфарином с достижением МНО 2,6 на дозе 6,25 мг (2,5 таблетки Варфарина Никомед). Назначена антиаритмическая терапия по схеме: «насыщающая» доза амиодарона (1200 мг/сут до достижения суммарной дозы 10 г (в течение 9 дней) с последующим переходом на поддерживающую дозу 400 мг/сут). Восстановления ритма не произошло.

РИСУНОК 1. Основные события в истории болезни пациента

FIGURE 1. Key events in the patient's medical history



Был выписан с рекомендациями продолжить прием варфарина 6,25 мг и амиодарона в амбулаторных условиях. Определение МНО производилось на протяжении 1,5 мес. трехкратно (МНО 2,5; 2,8; 2,9). У больного сохранялась ФП.

В связи с тем, что у пациента имел место первый эпизод ФП, отсутствовала структурная патология сердца, было принято решение о проведении плановой электрической КВ. Он был повторно госпитализирован. При ЧПЭхоКГ обнаружен тромб в УЛП (рис. 2).

В связи с наличием тромбоза от проведения КВ решено было воздержаться и продолжить терапию амиодароном, заменить варфарин на прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки. При контрольной ЧПЭхоКГ через 8 недель тромб в УЛП не визуализировался (рис. 3).

Была проведена электрическая КВ с восстановлением синусового ритма. Рекомендовано продолжить прием дабигатрана этексилата в течение 4 недель.

На протяжении 1,5 лет наблюдения за пациентом сохранялся синусовый ритм, признаков тромбоэмболических осложнений не

РИСУНОК 2. Тромб в ушке левого предсердия
FIGURE 2. A thrombus in the LAA

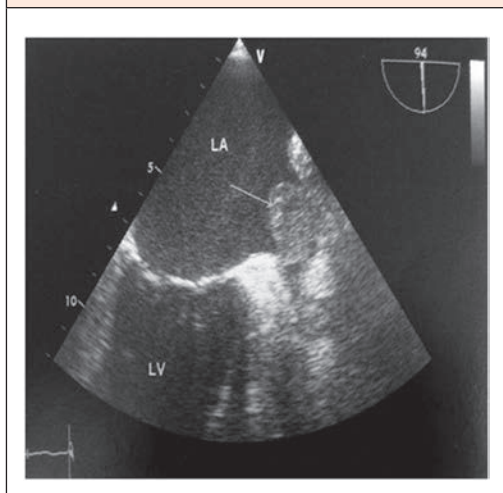
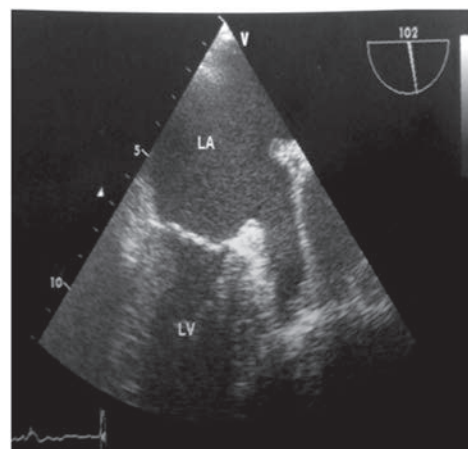


РИСУНОК 3. Сонограмма левого предсердия после терапии дабигатраном этексилатом
FIGURE 3. Sonogram of the left atrium after therapy with dabigatran etexilate



было. Пациент вернулся к основной профессиональной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

На наш взгляд, приведенный клинический случай интересен несколькими аспектами. Во-первых, он является очередной яркой иллюстрацией того, что тромбоз УЛП возможен у пациентов с низким риском: при впервые возникшей ФП, при отсутствии структурных и функциональных изменений в сердце. В настоящее время известно, что вероятность тромбоза повышается с увеличением количества факторов риска (шкалы ФР), зависит от анатомии ЛП и его ушка [5–7].

Во-вторых, интересен тот факт, что тромб обнаружен на фоне длительной, адекватной варфаринотерапии. По всей видимости, возможны два сценария событий: тромб имел место в УЛП до назначения варфарина, но не был визуализирован при трансторакальной ЭхоКГ, или тромб УЛП сформировался за период варфаринотерапии.

И тот и другой вариант приводит к выводу, что варфарин даже в целевом диапазоне МНО (в нашем случае МНО устойчиво находилось в диапазоне 2,5–2,9) при длительности терапии не менее рекомендуемой (в нашем исследовании 2 месяца) не гарантирует профилактику образования и лизис тромба УЛП.

Несмотря на это, в связи с отсутствием альтернативного варианта лечения, варфарин многие десятилетия используется для лизиса тромба у лиц с ФП, что отражено в современных рекомендациях с классом и уровнем доказательств IC [8].

История КВ показывает, что риск системных ТЭ при КВ составляет от 1 до 5%. По результатам наблюдательных исследований 60–70-х годов применение АВК при КВ позволило снизить риск развития тромбоэмболий до 0,5–1,6% [9].

За последнее десятилетие ППАКГ продемонстрировали как минимум не меньшую эффективность в профилактике клинических последствий тромбоза ЛП у лиц с ФП при более высокой безопасности проводимой терапии [10–12].

Результаты субанализов в трех исследований RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE показали, что ППАКГ по крайней мере не уступают варфарину по эффективности и безопасности в профилактике тромбоэмболических осложнений после кардиоверсии у больных с неклапанной ФП [13, 14].

В то же время на фоне даже длительно проводимой антикоагулянтной терапии как варфарин, так и исследуемым препаратом у ряда лиц был выявлен тромбоз УЛП. Так, в рамках ретроспективного исследования RE-LY было выполнено 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. При ЧПЭхоКГ частота выявления тромбоза УЛП в группах не различалась: в группе дабигатрана 110 мг — 1,8%, в группе дабигатрана 150 мг — 1,2% и группе варфарина — 1,1%. Частота мозгового инсульта и системной эмболии за 30 дней после кардиоверсии также достоверно не различалась и составила 0,8, 0,3, 0,6% соответственно [15].

В последующем интенсивно изучался вопрос о применении ППОАК как альтернативного варфарину способа профилактики тромбоэмболических осложнений при КВ. На возможность использования при подготовке к КВ, в частности, дабигатрана указывается в новых Рекомендациях Европейского Общества Ритма Сердца (EHRA) 2018 г. по использованию невитамин-К-оральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП [16].

Однако долгое время в исследованиях не ставился вопрос об эффективности НОАК в сравнении с варфарином по лизированию выявленного тромба как первичная цель. По мере внедрения в широкую клиническую практику НОАК стали появляться сообщения о возможности растворения тромба в ушке ЛП при применении этого класса препаратов у пациентов с неклапанной ФП, подтвержденные динамикой ЧП ЭхоКГ. Они были представлены или описанием отдельных клинических случаев, или результатами нескольких небольших наблюдательных исследований, проведенных по разным протоколам [17, 18].

В ретроспективном исследовании Mitamura и соавт. [19] у 198 пациентов изучали эффективность варфарина и дабигатрана в дозах 110 и 150 мг в профилактике тромбоэмболических событий до и после электрической кардиоверсии. У 8 пациентов с обнаруженным тромбом в ЛП с целью растворения тромба УЛП была увеличена доза и длительность терапии дабигатраном. Малый объем выборки, отсутствие сравнения не позволяют судить об эффективности дабигатрана в лизисе тромба УЛП.

Мазур В.В. и соавт. описано, что при ЧПЭхоКГ тромб в УЛП был выявлен у 37 (15,0%) из 246 больных фибрилляцией предсердий, подготовленных к восстановлению синусового ритма. Адекватную антикоагулянтную терапию получали 184 (74,8%) пациента, и на ее фоне тромбоз был выявлен в 9,2% случаев. При использовании варфарина терапия была адекватной в 66,5% случаев, при использовании новых оральных

антикоагулянтов (НОАК) — в 93,4% ($p < 0,001$). На фоне адекватного лечения предсердный тромбоз был выявлен у 11,5% получавших варфарин и у 5,6% получавших НОАК ($p > 0,05$). Медиана «выживаемости» выявленного при первом исследовании тромба равна 2 месяцам при лечении варфарином и 1 месяцу при лечении НОАК ($p < 0,05$) [20].

Xing X.F. и соавт. описали результаты применения дабигатрана в дозе по 150 мг 2 раза в день у 58 пациентов с фибрилляцией предсердий с тромбом в УЛП [21]. После антикоагулянтного лечения в течение 3 месяцев у 15 больных наблюдалось полное растворение (25,9%), тромб у 21 больного значительно уменьшился. Был сделан вывод, что эффективная скорость растворения — у 62,1% больных. К сожалению, в исследовании контрольной группы не было.

Для оценки возможности растворения тромбов ЛП на фоне приема дабигатрана в сравнении с антагонистами витамина К в настоящее время проводится многоцентровое проспективное рандомизированное исследование RE-LATED AF [22]. Исчезновение или уменьшение размеров тромба запланировано оценивать через 3 и 6 недель приема орального АК. Влияние апиксабана на тромбы ЛП изучается в рамках фрагмента многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EMANATE [23].

В нашем клиническом случае тромб выявлен на фоне адекватной рекомендованной варфаринотерапии с достижением целевого МНО. Неэффективность стандартного подхода

побудила нас отклониться от рекомендаций и назначить полную дозу дабигатрана 150 мг x 2 раза в ожидании достижения более выраженной и стабильной гипокоагуляции с последующим растворением тромба. Наступивший лизис тромба подтвердил нашу гипотезу.

ВЫВОДЫ

Анализ данного клинического случая позволяет сделать следующие выводы:

Отсутствие факторов риска тромбоза (CHA₂DS₂VASc = 0) не исключает наличие тромба УЛП даже у пациентов с впервые возникшей, непродолжительной ФП.

Рекомендуемая варфаринотерапия как способ профилактики тромбоэмболических событий при кардиоверсии не гарантирует отсутствие тромба УЛП.

Дабигатрана этексилат (Прадакса) в дозе 150 мг x 2 раза в сутки способен потенцировать лизирование тромба УЛП.

Определение низкого риска тромбоза УЛП, отсутствие признаков тромбоза при трансторакальной ЭхоКГ, адекватная антикоагулянтная терапия не гарантируют отсутствие тромба в УЛП у пациентов с ФП. В связи с этим следует настойчивее (активнее) применять ЧПЭхоКГ, более ответственно подходить к организации антикоагулянтной терапии при подготовке пациента к кардиоверсии.

Поступила/Received 31.10.2019

Поступила после рецензирования/Revised 19.11.2019

Принята в печать/Accepted 23.11.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seidl K., Rameken M., Drögemüller A., Vater M., Brandt A., Schwacke H., Bergmeier C., Zahn R., Senges J. Embolic events in patients with atrial fibrillation: value of transesophageal echocardiography to guide directcurrent cardioversion *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 1;39(9):1436-42. doi: 10.1016/s0735-1097(02) 01785-0.
2. Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
3. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. *Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.* М.: Спорт и культура; 1999. с. 217.

- Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. Thrombosis in cardiology. *Mechanisms of development and treatment options. M.: Sport i Kultura; 1999. P. 217. (In Russ.)*
4. Исаева М.Ю. Выявление тромба ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии: *автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2007. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktoramirisk#ixzz5TwMq1nvg>.* Isaeva M.Yu. Detection of LA appendage thrombus in patients with atrial fibrillation and risk factors for thromboembolic complications: the role of transesophageal echocardiography and multispiral computed tomography: extended abstract of Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2007. (In Russ.) Available at <http://www.dissercat.com/content/vvyavlenie-tromba-ushka-levogo-predserdiya-u-bolnykh-s-mertsatelnoi-aritmiei-i-faktoramirisk#ixzz5TwMq1nvg>.
 5. Al-Saady N. M., Obel O. A., Camm A. J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart. 1999;82(5):547-554. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.*
 6. Алексеевская И. Н., Персидских Ю. А., Корнелюк И. В., Мрочек. А. Г., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Суджаева О. А., Корнелюк О. М. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии. 2009;(56):20–24. Режим доступа: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>.* Alekseevskaya I. N., Persidskikh Yu. A., Kornelyuk I. V., Mrorchek. A. G., Sevruk T. V., Ustinova I. B., Sudzhaeva O. A., Kornelyuk O. M. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology. 2009;(56):20–24. (In Russ.) Available at: <http://www.vestar.ru/atts/10733/56p20.pdf>.*
 7. Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D. M., Silverman D. I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.*
 8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.*
 9. Bjerkelund C. J., Orning O. M. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D. C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol. 1969;23(2):208-216. doi: 10.1016/0002-9149(69)90068-x.*
 10. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.*
 11. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med. 2011;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.*
 12. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.*
 13. Flaker G., Lopes R. D., Al-Khatib S. M., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Tinga B., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol. 2014;63(11):1082-1087. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.*
 14. Piccini J. P., Stevens S. R., Lokhnygina Y., et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol. 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.*
 15. Nagarakanti R., Ezekowitz M. D., Oldgren J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation. 2011;123(2):131-136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.*
 16. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J. 2018;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.*
 17. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for left atrial thrombus. *Eur Heart J. 2013;34(35):2745. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.*
 18. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial

- appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(4):545-547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
19. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A., et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm*. 2015;31(4):226-231. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010.
 20. Мазур В. В., Ковсар А. В., Савинкова Е. А., Орлов Ю. А., Мазур Е. С. Эффективность антикоагулянтной подготовки больных фибрилляцией предсердий к восстановлению синусового ритма в клинической практике. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(3):29-33. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>. Mazur V. V., Kovsar A. V., Savinkova E. A., Orlov Yu. A., Mazur E. S. The efficacy of anticoagulant preparation of patients with atrium fibrillation to sinus rhythm restoration in clinical practice. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(3):29-33. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/attachments/411?locale=ru>.
 21. Xing X. F., Liu N. N., Han Y. L., Zhou W. W., Liang M., Wang Z. L. Anticoagulation efficacy of dabigatran etexilate for left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11117. doi: 10.1097/MD.0000000000001117.
 22. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
 23. Ezekowitz M. D., Pollack C. V., Sanders P. et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial. *Am Heart J*. 2016;(179):59-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.008.

Информация об авторах:

Барбашина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Махова Олеся Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

Information about the authors:

Tat'yana A. Barbashina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia

Olesya Yu. Makhova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Chair for Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, K. Marxa St., Kursk, 305041, Russia