

# Многолетний катамнез у пациентов с катастрофическими формами эпилепсии

Фирсов К.В., Котов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,  
Москва, Россия  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр. 1

**Цель исследования** — изучение особенностей течения и отдаленного исхода катастрофических эпилепсий.

**Пациенты и методы.** Обследовано 130 пациентов: 62 (47,7%) мужчины и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 21 до 78 лет. Катамнез составил от 1 года до 14 лет. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет; тяжелое течение эпилепсии с ежедневными приступами, рассматриваемое как катастрофическая эпилепсия. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии, некомплаентность. Обследование включало сбор анамнеза, анализ дневника приступов, клинический и неврологический осмотр, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и/или ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию головного мозга, лабораторные анализы.

**Результаты и обсуждение.** Дебют эпилепсии сразу с катастрофических приступов отмечался у 28 (21,5%) больных, чаще всего такое начало наблюдалось у детей (у 18 из 28). В то же время у 102 (78,5%) пациентов катастрофические приступы появились не сразу, а через некоторое время после начала активной эпилепсии. При этом у 58 (56,9%) из этих 102 пациентов начало катастрофических приступов нельзя было связать с какими-либо внешними воздействиями или погрешностями в приеме препаратов. Переход к катастрофической эпилепсии мог происходить как резко — у 11 (10,8%) пациентов, так и постепенно — у 91 (89,2%). После коррекции лечения ремиссия на момент завершения исследования была достигнута у 16,8% пациентов; снижение частоты приступов на 50% и более — у 27,1%; эффект отсутствовал у 56,1%.

**Заключение.** Можно сделать вывод, что при катастрофической эпилепсии имеется вероятность спонтанного возникновения и ремиссии разрушительных приступов, часто независимо от проводимой терапии. Дебют заболевания и начало катастрофических приступов могут быть разнесены во времени. Эффективность лечения пациентов с катастрофическими формами эпилепсии остается невысокой.

**Ключевые слова:** эпилепсия; катастрофическая эпилепсия; эпилептическая энцефалопатия; ремиссия; рецидив; диагностика; лечение; прогноз; электроэнцефалография; магнитно-резонансная томография.

**Контакты:** Константин Владимирович Фирсов; [firsovkonst@yandex.ru](mailto:firsovkonst@yandex.ru)

**Для ссылки:** Фирсов КВ, Котов АС. Многолетний катамнез у пациентов с катастрофическими формами эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):77–81.

## Long-term follow-up in patients with catastrophic epilepsies

Firsov K.V., Kotov A.S.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia  
61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110

**Objective:** to investigate the features of the course and long-term outcome of catastrophic epilepsies.

**Patients and methods.** A total of 130 patients (62 (47.7%) men and 68 (52.3%) women) aged 21 to 78 years were examined. The follow-up was 1 year to 14 years. The inclusion criteria for the investigation were above 18 years of age; severe epilepsy with daily seizures considered as catastrophic epilepsy. The exclusion criteria were a history of nonepileptic seizures of any etiology, as well as noncompliance. The examination included history data collection; seizure diary analysis; clinical and neurological examination; routine EEG and/or EEG-video monitoring; brain magnetic resonance imaging; and laboratory tests.

**Results and discussion.** The onset of epilepsy immediately with catastrophic seizures was observed in 28 (21.5%) patients; this onset was most frequently seen in 18 of the 28 children. At the same time, catastrophic seizures did not appear immediately, but it took some time for them to occur after the onset of active epilepsy in 102 (78.5%) patients. Moreover, the onset of catastrophic seizures could not be associated with any external influences or errors in 58 (56.9%) of these patients taking the drugs. Transition to catastrophic epilepsy could occur both abruptly in 11 (10.8%) patients and gradually in 91 (89.2%). After treatment correction, 16.8% of patients achieved remission at the time of study completion; the frequency of seizures decreased by 50% or more in 27.1% of cases; the effect was absent in 56.1%.

**Conclusion.** Based on the findings, it can be concluded that in catastrophic epilepsy, the probability exists for spontaneous occurrence and remission of destructive seizures, frequently regardless of the therapy. The onset of the disease and that of catastrophic seizures can be spread in time. The efficiency of treatment remains low in patients with catastrophic epilepsies.

**Keywords:** epilepsy; catastrophic epilepsy; epileptic encephalopathy; remission; recurrence; diagnosis; treatment; prognosis; electroencephalography; magnetic resonance imaging.

**Contact:** Konstantin Vladimirovich Firsov; [firsovkonst@yandex.ru](mailto:firsovkonst@yandex.ru)

**For reference:** Firsov KV, Kotov AS. Long-term follow-up in patients with catastrophic epilepsies. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):77–81.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-4-77-81

Эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний, которым страдают более 50 млн человек в мире. Ежегодно регистрируется 2,4 млн новых случаев заболевания. Трагедия эпилепсии состоит в ее высокой распространенности, непредсказуемости, тяжелом воздействии на больных и их семьи [1]. Наиболее драматичными являются катастрофические формы эпилепсии, как правило, характеризующиеся началом в раннем детстве, фармакорезистентностью, частыми инвалидизирующими приступами, задержкой развития, нарушением когнитивных, сенсорных, двигательных функций, ухудшением качества жизни, высокой смертностью, аномальными электроэнцефалографическими данными [2].

Ежедневные приступы и нарушения в когнитивной сфере могут наблюдаться не только при эпилептических энцефалопатиях детского возраста, но и при других формах эпилепсии. В настоящей работе под *катастрофическими формами* эпилепсии подразумеваются те формы заболевания, при которых имеется возникновение/учащение эпилептических приступов до ежедневных, произошедшее в любом возрасте, при любой форме эпилепсии, в сочетании с резким снижением когнитивного уровня, социального, профессионального и/или бытового функционирования. Следует подчеркнуть, что определение «катастрофические» не является термином, рекомендованным Международной противоэпилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE), но оно лучше всего отражает драматизм течения заболевания [3–5].

**Цель исследования** – изучение особенностей течения и отдаленного исхода катастрофической эпилепсии.

**Пациенты и методы.** Экспертом-эпилептологом Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского было обследовано 204 пациента, которые были направлены на специализированный прием с диагнозом «эпилепсия», имели в какой-либо период жизни ежедневные приступы и обратились за специализированной помощью. Среди пациентов были 91 мужчина и 113 женщин в возрасте от 21 года до 78 лет. **Критерии включения** в исследование: возраст старше 18 лет; тяжелое течение эпилепсии с ежедневными приступами, рассматриваемое как катастрофическая эпилепсия (в соответствии с критериями, приведенными во введении). **Критерии исключения:** наличие в анамнезе неэпилептических приступов любой этиологии; ежедневные приступы, однако не являющиеся катастрофическими; некомплаентность.

Критериям включения/исключения соответствовали 130 пациентов: 62 (47,7%) мужчины и 68 (52,3%) женщин в возрасте от 21 года до 78 лет. Возраст начала приступов колебался от 3 мес до 57 лет. Катанез составил от 1 года до 14 лет.

Обследование включало в себя сбор анамнеза, анализ дневника приступов, клинический и неврологический осмотр, рутинную электроэнцефалографию (ЭЭГ) и/или ЭЭГ-видеомониторинг, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, лабораторные анализы. Также были проанализированы все данные предыдущих лабораторных и

инструментальных обследований. Оценивали влияние лечения и других факторов на изменение частоты и характера приступов. Всем пациентам назначали или корригировали терапию противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Встречаемость признаков сравнивали путем ранжирования.

**Результаты.** Данные о возрасте пациентов на момент дебюта эпилепсии представлены в таблице.

*Возраст на момент дебюта эпилепсии*

Возраст дебюта, годы	Число пациентов, n (%)
<1	5 (3,9)
1–5	23 (17,7)
6–10	31 (23,8)
11–20	35 (26,9)
21–30	18 (13,8)
31–40	6 (4,7)
41–50	8 (6,2)
>51	4 (3)
Всего	130 (100)

Как следует из данных таблицы, катастрофическая эпилепсия не является уделом исключительно младенческого и раннего детского возраста [6, 7].

Дебют эпилепсии сразу с катастрофических приступов отмечался у 28 (21,5%) больных, чаще всего детского возраста (n=18). В то же время у 102 (78,5%) пациентов катастрофические приступы появились не в дебюте, а через некоторое время после начала активной эпилепсии. При этом у 58 (56,9%) из этих 102 пациентов начало катастрофических приступов нельзя было связать с какими-либо внешними воздействиями или погрешностями в приеме препаратов. Очевидно, что ухудшение течения эпилепсии в данной когорте больных было обусловлено особенностями заболевания. Вместе с тем у 44 (43,1%) пациентов вероятной причиной патоморфоза эпилепсии в катастрофическую были внешние воздействия в виде травм, соматических заболеваний, декомпенсации процессуальных неврологических расстройств, а также неадекватность противоэпилептической терапии, в частности снижение дозы/отмена препаратов, переход на лечение дженериками, в единичных случаях – медикаментозная аггравация приступов.

Другой интересной особенностью являлось то, что катастрофическое преобразование эпилепсии могло происходить как резко – у 11 (10,8%) пациентов, так и постепенно – у 91 (89,2%). У большинства пациентов последней группы

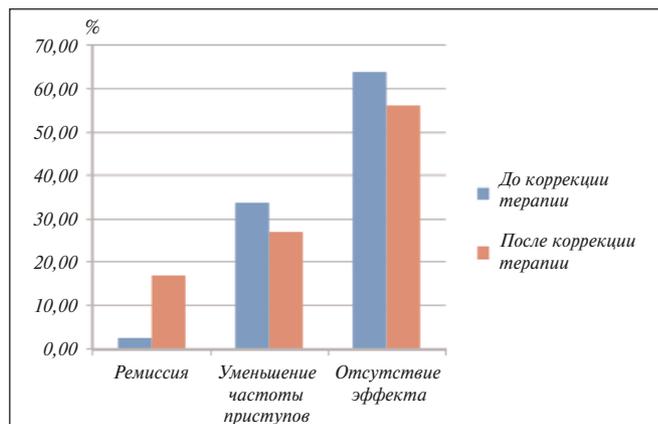


Рис. 1. Эффективность терапии до и после коррекции лечения

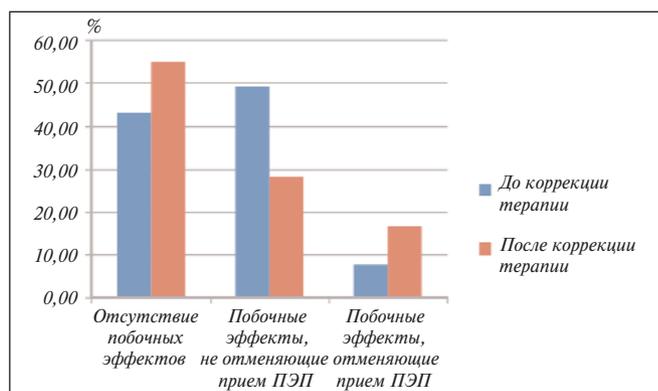


Рис. 2. Частота побочных эффектов до и после коррекции лечения

приходилось с сожалением констатировать, что в течение этого периода они получали неадекватную противоэпилептическую терапию (низкие дозы ПЭП, несоответствие препаратов форме эпилепсии, игнорирование тяжелых побочных эффектов и некомплаентности и др.). На момент включения в исследование 35 (26,9%) из 130 больных уже имели в анамнезе ремиссии заболевания с последующими рецидивами. При этом четкая причинно-следственная связь между коррекцией противоэпилептической терапии и достижением ремиссии прослеживалась не во всех случаях – у 31 из 35 пациентов. Еще более интересно, что рецидив приступов мог быть объяснен снижением дозы или отменой препарата лишь в 4 наблюдениях.

На момент включения в исследование медикаментозная ремиссия констатирована у 3 (2,3%) пациентов; уменьшение частоты приступов на 50% и более по сравнению с «катастрофическим» периодом – у 44 (33,8%); отсутствие улучшения – у 83 (63,9%). Как видно из этих данных, у некоторых пациентов период катастрофических приступов уже миновал вследствие особенностей течения эпилепсии (чаще) или после назначения эффективной терапии (реже). В то же время отсутствие побочных эффектов ПЭП на момент включения в исследование отмечалось лишь у 43,1% пациентов; побочные эффекты наблюдались у 49,2%; отмена ПЭП из-за их побочных эффектов – у 7,7%. Таким образом, у этих пациентов лечение не дало желаемого результата: отсутствие улучшения – у 63,9%, побочные эффекты –

56,9%. Продолжающаяся эпилептическая активность вызывала нарушение когнитивных, сенсорных, двигательных функций, ухудшала качество жизни.

В нашем исследовании при рутинной ЭЭГ (выполненной в соответствии с рекомендациями экспертного совета по нейрофизиологии российской противоэпилептической лиги [8]) и анализе данных всех предыдущих обследований, как ЭЭГ, так и ЭЭГ-видеомониторинга (проведен 31 из 130 больных), патология не выявлена у 31 (23,8%) пациента; неэпилептические изменения определялись у 22 (16,9%); фокальная эпилептиформная активность – у 43 (33,2%); генерализованная эпилептиформная активность – у 21 (16,1%); данные отсутствовали или были недостоверны – у 13 (10%).

При МРТ патология не установлена у 44 (33,8%) пациентов; неэпилептогенные изменения (наружная и внутренняя гидроцефалия; умеренно выраженное расширение желудочковой системы и базальных цистерн; расширение субарахноидальных пространств; гипоплазия миндалин мозжечка) имелись у 21 (16,2%); условно-эпилептогенные изменения (постинсультные нарушения; постконтузионные очаги; рубцово-атрофические процессы; послеоперационные изменения; очаги повышенной плотности неясного генеза с поражением коры головного мозга) – у 29 (22,3%); высокоэпилептогенные изменения (склероз гиппокампа; фокальная кортикальная дисплазия; субкортикальные туберсы) – у 12 (9,2%); данные отсутствовали или были недостоверны у 24 (18,5%).

После коррекции лечения ремиссия на момент завершения исследования была достигнута у 16,8% пациентов; снижение частоты приступов на 50% и более – у 27,1%; эффект не получен у 56,1%. Эффективность терапии до и после коррекции лечения приведена на рис. 1.

Побочных эффектов проводимой терапии к моменту завершения исследования не было у 55,1% пациентов; условно приемлемые побочные эффекты отмечены у 28,4%; отмена ПЭП из-за побочных эффектов проведена у 16,5%. Результаты сравнения частоты побочных эффектов до и после коррекции лечения приведены на рис. 2.

**Обсуждение.** Можно предположить, что большинство пациентов с ранним дебютом катастрофических приступов или погибли, или стали тяжелыми инвалидами, или наблюдаются в других учреждениях (федеральные педиатрические центры, коммерческие клиники). Среди обследованных нами пациентов старше 18 лет преобладали больные с дебютом в позднем детском или подростковом возрасте. После 30 лет эпилепсия дебютировала существенно реже. В то же время не следует путать дебют эпилепсии и начало катастрофических приступов, которое не всегда происходит в дебюте заболевания.

У большинства пациентов с наличием ремиссий/рецидивов в анамнезе имел место феномен «медового месяца» (honeymoon) – прекращение приступов после назначения нового ПЭП с постепенным «ускользанием» эффекта через несколько месяцев. Ведущие эксперты-эпилептологи объясняют развитие толерантности к препаратам (феномен «медового месяца») фармакокинетическими (изменение в распределении и метаболизме препарата) и/или фармакодинамическими (адаптационные изменения мишеней к препарату) причинами [9–13].

Анализ данных ЭЭГ показывает, что она не всегда выявляет эпилептиформную активность. В связи со случай-

ным характером обнаружения эпилептиформной активности при ЭЭГ вероятность ее выявления не имеет прямой корреляции с частотой приступов. Даже при наличии ежедневных приступов, по нашим сведениям, у 40,7% пациентов эпилептиформная активность при ЭЭГ не определялась ни в одном исследовании.

Данные нейровизуализации свидетельствуют о том, что МРТ также имеет ограничения при выявлении морфологической основы эпилептиформной активности (определена лишь у трети больных в нашем исследовании) даже при такой тяжелой патологии, что согласуется с мнением ведущих экспертов [14]. В то же время следует учитывать, что при катастрофической эпилепсии патологические изменения на МРТ могут нарастать очень быстро, например, первоначальные результаты сканирования могут быть нормальными, но на снимках, выполненных позже, обнаруживается очаговый отек коры головного мозга с последующей генерализованной атрофией [15].

Изменение схемы терапии позволило добиться ремиссии у пятой части пациентов, но не дало эффекта почти у половины больных. Следует, впрочем, отметить, что наши пациенты отличались изначально тяжелым течением заболевания.

С одной стороны, снижение частоты побочных эффектов, очевидно, связано с назначением ПЭП нового поколения. С другой стороны, попытки «агрессивной» терапии высокими дозами ПЭП в ряде случаев привели к отказу от лечения вследствие побочных эффектов. Медикаментозное лечение катастрофических форм эпилепсии является сложной задачей для врачей. Учитывая низкую эффективность

традиционных ПЭП, могут рассматриваться альтернативные методы лечения, например гормональная терапия или иммунотерапия [16, 17]. Фармакорезистентность катастрофической эпилепсии вынуждает в некоторых случаях прибегать к хирургическому лечению. Потенциальные кандидаты должны пройти тщательное предоперационное обследование, включающее предоперационный ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ высокого разрешения по программе эпилептологического сканирования и др. [18].

Фармакорезистентные формы эпилепсии при метаболических заболеваниях могут быть специфической мишенью для стимуляции блуждающего нерва, хотя эффективность данной методики еще предстоит доказать [19]. После лечения с помощью стимуляции блуждающего нерва у некоторых пациентов могут возникать психические расстройства (дисфория, агрессия). Чаще всего они наблюдаются у пациентов с множественными ежедневными приступами [20].

**Заключение.** На основании полученных данных можно сделать вывод, что при катастрофической эпилепсии имеется вероятность спонтанного возникновения и ремиссии разрушительных приступов, часто независимо от проводимой терапии. Также дебют заболевания и начало катастрофических приступов могут быть разнесены во времени.

При неэффективности стандартной терапии необходимо изменить тактику лечения, вводить новые терапевтические режимы [21–23]. Неизменной остается только цель лечения – обеспечение наилучшего качества жизни при минимизации клинических проявлений и побочных эффектов. Ведение пациентов с такими формами эпилепсии требует больших человеческих, временных и материальных затрат [24].

## ЛИТЕРАТУРА

- Howard MA, Baraban SC. Catastrophic Epilepsies of Childhood. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:149-166. doi: 10.1146/annurev-neuro-072116-031250.
- Kuzniecky R. Catastrophic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:2-3.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
- Авакян ГН, Блинов ДВ, Лебедева АВ и др. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1): 6-25. [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. Klassifikatsiya epilepsii Classification of epilepsy the International League against epilepsy: a revised and updated 2017. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017;9(1):6-25. (In Russ.)].
- Котов АС, Толстова НВ. К вопросу об идиопатических генерализованных и криптогенных фокальных эпилепсиях у подростков и молодых взрослых. Неврологический журнал. 2012;(1):21-5. Kotov AS, Tolstova NV. On the issue of idiopathic generalized and cryptogenic focal epilepsy in adolescents and young adults. *Neurologicheskii zhurnal*. 2012;(1):21-5. (In Russ.)].
- Петрухин АС, Мухин КЮ, Благодосклонова НК, Алиханов АА. Эпилептология детского возраста. Москва; 2000. 623 с. [Petrukhin AS, Mukhin KYu, Blagosklonova NK, Alikhanov AA. *Epileptologiya detskogo vozrasta* [Epileptology of childhood]. Moscow; 2000. 623 p.]
- Редакционная статья. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4): 99-108. [Editorial. Recommendations of the expert Council on neurophysiology of the Russian antiepileptic League on routine EEG. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(4):99-108. (In Russ.)].
- Lombardo AJ, Kuzniecky R, Powers RE, Brown GB. Altered brain sodium channel transcript levels in human epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Jan;35(1-2):84-90.
- Löschner W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1253-84.
- Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, et al. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998 Sep;32(1-2):309-20.
- Avanzini G. Is tolerance to antiepileptic drugs clinically relevant? *Epilepsia*. 2006 Aug; 47(8):1285-7.
- Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2003 Apr;53(4): 469-79.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):643-7.
- Baxter P, Clarke A, Cross H, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*. 2003 Sep;12(6):379-87.
- Nariai H, Duberstein S, Shinnar S. Treatment of Epileptic Encephalopathies: Current State of the Art. *J Child Neurol*. 2018 Jan;33(1): 41-54. doi: 10.1177/0883073817690290. Epub 2017 Jan 30.

17. Villanueva VE, Serratosa JM. The course of the catastrophic epilepsies. *Rev Neurol*. 2002 Mar; 16-31;34(6):501-5.
18. Park JT, Fernandez-Baca Vaca G, Tangen RB, et al. Noninvasive Presurgical Data for One-Stage Leucotomy in Catastrophic Epilepsy. *World Neurosurg*. 2018 Aug;116:268-273. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.182. Epub 2018 Jun 1.
19. Grioni D, Landi A, Gasperini S, et al. Vagal Nerve Stimulation in the Treatment of Drug-Resistant Epileptic Encephalopathies in Inborn Errors of Metabolism: Report of 2 Cases. *Child Neurol Open*. 2015 Oct 25;2(4):2329048 X15612432. doi: 10.1177/2329048X15612432. eCollection 2015 Oct-Dec.
20. Blumer D, Davies K, Alexander A, Morgan S. Major Psychiatric Disorders Subsequent to Treating Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsy Behav*. 2001 Oct;2(5): 466-472.
21. Рудакова ИГ, Белова ЮА, Котов АС. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013;(1): 3-7. [Rudakova IG, Belova YuA, Kotov AS. Pharmacoresistant epilepsy is treatable. *Vestnik epileptologii*. 2013;(1):3-7. (In Russ.)].
22. Китаева ВЕ, Котов АС. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(3):31-7. [Kitaeva VE, Kotov AS. The effectiveness of treatment of patients with a prolonged course of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2018; 10(3):31-7. (In Russ.)].
23. Котов СВ, Рудакова ИГ, Морозова ОС. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(3):36. [Kotov SV, Rudakova IG, Morozova OS. The influence of modern antiepileptic drugs on the quality of life of patients with epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;108(3):36. (In Russ.)].
24. Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 5:23-6.

Поступила 27.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.