

Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян, М.С. Данилова, М.В. Древаль

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Цель работы — анализ результатов лечения больных с диссекцией внутренней сонной (ВСА) и позвоночной артерий (ПА).

Материалы и методы. Обследованы 285 больных (122 мужчины и 163 женщины, средний возраст $37,7 \pm 8,1$ года) с диссекцией ВСА ($n = 147$) и ПА ($n = 122$) или их сочетанием ($n = 16$). У 175 больных диссекция проявилась ишемическим инсультом, у остальных — локальными симптомами. Консервативно лечились 156 из 175 больных, из них эффективность консервативного лечения в первые 3 мес была оценена у 143 больных, получавших антикоагулянты (АК; $n = 38$), антиагреганты (АА; $n = 42$), их сочетание ($n = 45$) и не получавших антитромботическое лечение ($n = 18$).

Результаты. Хорошее функциональное восстановление (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина) через 3 мес отмечено у 70% больных, статистически значимых отличий при разных видах лечения не выявлено. Летальный исход наступил у 3 (2%) больных с тяжелым инсультом, получавших АК. Рецидивы ишемического инсульта наблюдались у 10% больных, большинство из них (86%) происходили в первые 3 нед и провоцировались движениями головы, натуживанием, колебанием артериального давления. Статистически значимых различий при разном консервативном лечении не отмечено, хотя имела тенденция к большей частоте рецидивов у больных без антитромботического лечения (22%), чем при приеме АК (4%) или АА (12%). У 110 больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся локальными синдромами, инсультов за время наблюдения не было.

Заключение. Статистически значимые различия в эффективности применения АК и АА при диссекции ВСА и ПА отсутствуют. Наряду с антитромботическим лечением целесообразно использование шейного ортеза для предотвращения движения головы и нормализация артериального давления.

Ключевые слова: диссекция; внутренняя сонная артерия; позвоночная артерия; лечение; антикоагулянты; антиагреганты.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Калашникова Л.А.

Для цитирования: Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М., Данилова М.С., Древаль М.В. Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий: тактика ведения пациентов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(1): 5–12.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.1

Поступила 20.11.2020 / Принята в печать 15.12.2020

Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management

Lyudmila A. Kalashnikova, Larisa A. Dobrynina, Marina Yu. Maksimova, Marine M. Tanashyan, Maria S. Danilova, Marina V. Dreval

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

We aimed to evaluate the treatment results in patients with internal carotid artery (ICA) and vertebral artery (VA) dissection.

Materials and methods. We examined 285 patients (122 men and 163 women, mean age 37.7 ± 8.1 years) with ICA dissection ($n = 147$), VA dissection ($n = 122$), or a combination of both ($n = 16$). The dissection presented as ischemic stroke in 175 patients and with local symptoms in the others. Out of 173 patients, 156 were managed conservatively. Efficacy of the conservative treatment in first 3 months was assessed in 143 patients who received anticoagulants (AC; $n = 38$), antiplatelets (AP; $n = 42$), both ($n = 45$) or no antithrombotic therapy ($n = 18$).

Results. Good functional recovery (0–2 points on the modified Rankin Scale) after 3 months was noted in 70% of patients, with no statistically significant differences between the different treatment types. There were 3 (2%) deaths in patients with severe stroke receiving AC. Recurrent ischemic stroke occurred in 10% of patients most often (86%) in the first 3 weeks and triggered by head movement, straining, or fluctuating blood pressure. No statistically significant differences were found between different conservative treatments. However, there was a tendency towards increased frequency of recurrent stroke in patients without antithrombotic therapy (22%), as compared with patients receiving AC (4%) or AP (12%). There were no strokes in 110 patients with local symptoms due to ICA/VA dissection during the observation period.

Conclusion. There were no statistically significant differences in AC and AP efficacy in patients with ICA or VA dissection. A neck brace to prevent head movement and control of blood pressure are advisable alongside pharmacological therapy.

Keywords: dissection; internal carotid artery; vertebral artery, treatment; anticoagulants; antiplatelets.

Acknowledgments. This study was not supported by any external sources of funding.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology.
E-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Kalashnikova L.A.

For citation: Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M., Danilova M.S., Dreval M.V. [Internal carotid and vertebral artery dissection: an approach to patient management]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 5–12. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.1

Received 20.11.2020 / Accepted 15.12.2020

Введение

Диссекция внутренней сонной (ВСА) и позвоночной артерий (ПА) является основной причиной ишемического инсульта (ИИ) в молодом возрасте [1–3]. Диссекция представляет собой проникновение крови в стенку артерии через разрыв интимы с формированием интрамуральной гематомы (ИМГ), которая сужает или окклюзирует просвет артерии, ухудшая кровоснабжение головного мозга. Образуемые в месте разрыва интимы пристеночные тромбы являются источником артерио-артериальной эмболии (ААЭ) с развитием инфарктов мозга [1, 4].

Все это служит обоснованием применения антикоагулянтов (АК) и антиагрегантов (АА) при лечении диссекции. Результаты четырех метаанализов по сравнению эффективности и безопасности АК и АА при диссекции ВСА/ПА [5–8] показали, что частота повторных инсультов (1,8–2,6%), летальных исходов (0,8–1,8%) и функционального восстановления не отличались при применении АК и АА [6, 7, 9]. Клинически значимые внутримозговые кровоизлияния (0,8%) и внешечерепные кровоизлияния (1,6%) наблюдались только при лечении АК [6]. Результаты опубликованного в 2019 г. первого проспективного рандомизированного исследования в рамках Cervical Artery Dissection in Stroke Study показали сходные результаты [10]. Альтернативой применению варфарина — антагониста синтеза витамина К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и белков С и S в печени — могут служить АК нового поколения: прямые ингибиторы тромбина (дебигатрана этексилат) и Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан и апиксабан). Однако малый опыт их применения требует дальнейших исследований с привлечением большего числа пациентов [11, 12].

Вопрос о целесообразности тромболизиса при ИИ вследствие диссекции ВСА/ПА остается нерешённым в связи с отсутствием проспективных рандомизированных исследований. Теоретическим обоснованием его проведения является развитие тромбов в месте разрыва интимы, а также дистальные ААЭ [13]. Тромболизис при диссекции ВСА/ПА относительно безопасен: смертность, частота кровоизлияний и повторных инсультов не отличаются от таковых при тромболизисе, выполненном при инсультах иного генеза, а частота реканализации и степень функционального восстановления также сопоставима с ними. Вместе с тем не отмечено преимуществ тромболизиса перед консервативным лечением [9]. Имеются сообщения о проведении тромбоэкстракции при диссекции ВСА/ПА, однако рандомизированные клинические исследования для оценки ее безопасности и эффективности отсутствуют [14–17].

Ещё одним способом восстановления проходимости ВСА и ПА при их диссекции является стентирование, особенно в случаях, когда несмотря на антитромботическое лечение

развивается повторный инсульт. В большинстве случаев технически стентирование бывает успешным, однако данные по долгосрочному прогнозу крайне ограничены [18].

В отечественной литературе отсутствуют данные по результатам консервативного лечения при диссекции ВСА/ПА и сравнительной эффективности АК и АА.

Целью настоящей работы явился анализ результатов лечения больных с диссекцией ВСА/ПА, наблюдавшихся в Научном центре неврологии.

Материалы и методы

В НЦН обследованы 285 больных (122 мужчины, 163 женщины, средний возраст $37,7 \pm 8,1$ года) с диссекцией ВСА и ПА (14% пациентов — с 1998 г., 86% — с 2005 г.). Во всех случаях диссекция была верифицирована с помощью ангиографии (магнитно-резонансной, компьютерной томографической, дигитальной) и/или магнитно-резонансной томографии артерий шеи, которые проводились в остром периоде диссекции и через 2–3 мес или более. В 3 случаях диссекция была верифицирована при патоморфологическом исследовании. Поражение ВСА имелось у 147 больных, ПА — у 122, их сочетание — у 16.

У 175 (61%) больных диссекция проявилась ИИ. Чаще всего ИИ развивались при диссекции ВСА (69%) или ее сочетании с диссекцией ПА (81%), чем при диссекции ПА (49%) (табл. 1). В остальных случаях клиническими проявлениями диссекции были локальные симптомы (изолированная шейная/головная боль, поражение черепных нервов, синдром Горнера). Большинство больных с ИИ (89%) лечились консервативно, тромболизис в остром периоде проводился 8% больных, из которых у 2% пациентов он сочетался с тромбоэкстракцией в связи с отсутствием эффекта от тромболизиса; тромбоэкстракция проведена у 3% больных.

Лечение большинства пациентов в остром периоде ИИ осуществлялось в городских больницах, в связи с чем сведения о медикаментозных препаратах, назначавшихся в первые дни заболевания, были получены из предоставленных выписок. Необходимая для анализа информация о консервативном лечении имелась у 143 из 156 больных. АК получали 38 больных, АА (препараты ацетилсалициловой кислоты — АСК) — 42 больных, комбинированный последовательный прием АК и АСК — 45 больных, неспецифическое лечение (без антитромботических средств) — 18 больных. У всех больных с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) оценивали функциональное восстановление через 3 мес после развития инсульта. Восстановление считалось полным или хорошим (0–2 балла), удовлетворительным (3 балла), плохим (4–5 баллов). Анализировали частоту повторных инсультов и летальных исходов в первые 3 мес после развития инсульта. При анализе рецидивов инсульта

Таблица 1. Характеристика больных с ИИ, *n* (%)

Table 1. Characteristics of patients with ischaemic stroke, *n* (%)

Показатель Index	Всего Total	Диссекция ВСА ICA dissection	Диссекция ПА VA dissection	Диссекция ВСА + ПА ICA + VA dissection
Число больных с ИИ Number of patients with ischaemic stroke	175	102	60	13
Из них получавшие: Those received:				
консервативное лечение conservative treatment	156 (89%)	85 (83%)	60 (100%)	11 (85%)
тромболизис thrombolysis	14 (8%)	12 (12%)	0	2 (15%)
тромболизис + тромбэкстракцию thrombolysis + thrombectomy	3 (2%)	3 (3%)		
тромбэкстракцию thrombectomy	5 (3%)	5 (5%)	0	0

у 45 больных, получавших сначала АК, а затем АСК, учитывали, какие препараты больной получал в первые 3 нед и на фоне какого из них развился повторный инсульт. В связи с этим рецидивы инсульта оценивали у 56 больных, получавших АК, и 69 больных, лечившихся АСК. Тяжесть инсульта в остром периоде оценивали по NIHSS (шкала инсульта Национальных институтов здоровья).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 25.0 (IBM). Количественные переменные были представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей, качественные и порядковые переменные — в виде абсолютной частоты и доли (в %). Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Для сравнения качественных переменных применяли точный критерий Фишера, для проверки нормальности распределения количественного признака — критерий Шапиро–Уилка.

Количественные показатели с типом распределения, отличающимся от нормального, сравнивали при помощи критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений. Для одновременного уточнения связи многих признаков использовали метод многофакторного статистического анализа — порядковую логистическую регрессию.

Результаты

Функциональное восстановление при консервативном лечении ИИ, обусловленного диссекцией ВСА/ПА, у 100 (70%) из 143 пациентов было хорошим — mRS 0–2 балла (табл. 2). Статистически значимых различий в функциональном восстановлении при лечении АК, АСК, их последовательной комбинацией или без антитромботических препаратов не получено.

Таблица 2. Результаты консервативного лечения, *n* (%)

Table 2. Conservative treatment outcomes, *n* (%)

Функциональный статус при поступлении и исход инсульта Functional status on admission and stroke outcome	Всего Total	АК AC	АСК AP	Сочетание АК и АСК Combination of AC and AP	Без АК/АСК Without AC/AP	<i>p</i>
Число пациентов Number of patients	143	38	42	45	18	
Состояние при поступлении, баллы по шкале NIHSS, Me [Q ₁ ; Q ₃]* NIHSS score on admission, Me [Q ₁ ; Q ₃]*		8 [5; 12]	3 [3; 5] ⁺	4 [3; 6] ⁺⁺	5 [5; 15]	0,004
Функциональное восстановление ^{**} : Functional recovery ^{**} :						
• хорошее/полное (mRS 0–2 балла) good/complete (mRS 0–2)	100 (70%)	20 (53%)	32 (76%)	35 (78%)	13 (72%)	
• удовлетворительное (mRS 3 балла) satisfactory (mRS 3)	20 (14%)	10 (26%)	3 (8%)	6 (13%)	1 (6%)	0,119
• плохое (mRS 4–5 балла) poor (mRS 4–5)	20 (14%)	5 (13%)	7 (16%)	4 (9%)	4 (22%)	
Летальный исход ^{**} Death ^{**}	3 (2%)	3 (8%)	0	0	0	0,059

Примечание. Me — медиана; Q — квартиль; *p* — уровень значимости. * — применялся критерий Краскела–Уоллиса для количественных переменных; ** — применялся точный критерий Фишера для сравнения качественных переменных. *p*, post-hoc: * $p = 0,011$, ** $p = 0,019$ по сравнению с АК.

Note. Me — median; Q — quartile; *p* — level of statistical significance. *For quantitative variables, the Kruskal–Wallis test was used; **for comparison of qualitative variables, Fisher's exact test was used. *p*, post-hoc: * $p = 0.011$, ** $p = 0.019$ according to AC.

Таблица 3. Влияние консервативного лечения на функциональное восстановление в зависимости от исходной тяжести пациента при поступлении (порядковая логистическая регрессия; $p < 0,05$)

Table 3. The effect of conservative treatment on functional recovery depending on stroke severity on admission on admission (ordinal logistic regression, $p < 0.05$)

	Показатель Index	Оценка Score	p	95% ДИ / 95% CI	
				нижняя граница lower bound	верхняя граница upper bound
Пороговое значение Threshold value	Восстановление: Recovery:				
	хорошее/полное (mRS 0–2 балла) good/complete (mRS 0–2)	3,620	0,000	2,195	5,046
	удовлетворительное (mRS 3 балла) satisfactory (mRS 3)	5,784	0,000	3,973	7,596
	плохое (mRS 4–5 баллов) poor (mRS 4–5)	9,638	0,000	7,033	12,242
Положение Position	NIHSS	0,395	0,000	0,292	0,497
	Лечение: Treatment:				
	АК AC	–0,027	0,970	–1,446	1,391
	АА AP	–0,487	0,540	–2,045	1,070
	АК + АА combination of AC and AP	–0,542	0,481	–2,050	0,965

Примечание. p — уровень значимости, ДИ — доверительный интервал.
Note. p — level of statistical significance, CI — confidence interval.

Для оценки влияния лечения на исход ИИ применяли порядковую логистическую регрессию, где в качестве зависимой переменной было использовано функциональное восстановление, а в качестве ковариаты — исходная тяжесть по NIHSS. В соответствии с моделью порядковой логистической регрессии исход восстановления после ИИ вследствие диссекции зависел от исходной тяжести пациента по NIHSS, а не от применяемого лечения (табл. 3).

Частота летальных исходов среди 143 больных с ИИ, получавших консервативное лечение, составила 2%. Во всех случаях он произошел у больных с тяжелым ИИ, получавших лечение АК (3 из 38 больных, 8%). Однако статистически значимых отличий от больных, получавших АА или сочетание АК и АА, не выявлено.

Частота рецидивов нарушений мозгового кровообращения в первые 3 мес заболевания составила 10%. Рецидивы провоцировались резкими движениями головой, наклонами, натуживанием, колебанием артериального давления и происходили в следующие сроки: 1-я неделя — 50%, 2-я неделя — 29%, 3-я неделя — 7%, 2–3-й месяцы — 14% случаев. Ни у одного из 110 больных с диссекцией ВСА и/или ПА, проявившейся локальными симптомами (изолированная шейная/головная боль, поражение периферических нервов, синдром Горнера), за 3 мес наблюдения, независимо от вида антитромботического лечения, не было ИИ, хотя у 5 (4,6%) пациентов произошли повторные диссекции, проявившиеся изолированной шейной/головной болью. Длительность антитромботического лечения составила 2,5–3,0 мес и определялась сроками организации ИМГ по данным нейровизуализации. Ни у одного больного после отмены антитромботических препаратов при после-

дующем наблюдении не отмечалось повторных нарушений мозгового кровообращения.

Тромболизис в остром периоде ИИ проводился 14 больным. Уменьшение неврологического дефицита после тромболизиса отмечено у 21% больных, реканализация окклюзированной артерии — у 29% (средняя мозговая артерия (СМА) — 40%, ВСА — 7%). Летальных исходов не было.

Тромбоэкстракция в остром периоде инсульта проводилась у 5 больных. У 2 (40%) из них отмечено нарастание очаговой неврологической симптоматики из-за развития новых небольших инфарктов головного мозга. Летальных исходов не было.

Обсуждение

Проведенный нами анализ результатов лечения АК и АА при ИИ, обусловленном диссекцией ВСА/ПА, не выявил между ними статистически значимых различий, что согласуется с данными других исследователей [5–10].

Хорошее функциональное восстановление (mRS 0–2 балла) наблюдалось у 70% наших больных, что отмечают и другие авторы [3]. Несколько меньшая частота хороших функциональных исходов при лечении АК (53%), чем АА (76%) или их комбинацией (78%), не зависела от схемы лечения, а определялась большей исходной тяжестью ИИ. Более того, хороший функциональный исход отмечен у 72% больных, не принимавших антитромботические препараты. Одним из объяснений хорошего восстановления нарушенных функций даже без антитромботического лечения может быть экстракраниальная локализация диссекции и poste-

пенное нарастание ИМГ, что создает благоприятные условия для развития коллатерального кровообращения и, как следствие, уменьшения объема ишемического повреждения головного мозга.

Частота летальных исходов при консервативном лечении ИИ, обусловленного диссекцией ВСА/ПА, среди наших больных составила 2%, что согласуется с данными литературы (0,8–1,8%) [5–7]. Причиной летальных исходов в 2 наших наблюдениях послужил обширный инфаркт головного мозга, обусловленный диссекцией экстра- и интракраниального отделов ВСА. При этом увеличение объема ИМГ, её распространение на СМА и переднюю мозговую артерию и, как следствие, развитие обширного инфаркта головного мозга произошло на фоне применения больших доз гепарина и надропарина кальция (фраксипарина) [19]. В этой связи уместно отметить мнение зарубежных исследователей о противопоказании применения АК при интракраниальной диссекции и развитии обширного инфаркта мозга из-за опасности увеличения ИМГ и предпочтительном назначении в этих случаях АА [5, 9, 20, 21]. В третьем нашем наблюдении причиной летального исхода явился обширный инфаркт головного мозга, обусловленный ААЭ из места разрыва интимы, которая произошла при резком сгибании головы [22].

Рецидивы ИИ развивались у 10% наших больных, что было чаще, чем по данным литературы (1,8–3,0%) [6, 7, 9, 10]. Частота рецидивов как в наших, так и в зарубежных исследованиях [6, 7, 9] статистически значимо не различалась при разных схемах лечения. Вместе с тем следует отметить тенденцию к более частым рецидивам ИИ при отсутствии антитромботического лечения (22%), чем при приеме АК (4%) или АСК (12%), что указывает на их эффективность. Возможно, она могла быть продемонстрирована статистически при большем числе наблюдений.

Важными провоцирующими факторами рецидива ИИ у наших больных, на которые ранее в литературе не обращалось внимания, были резкие движения головой, наклоны, натуживание, которые, по-видимому, провоцировали отрыв пристеночных тромбов из места разрыва интимы и приводили к ААЭ. Это теоретически обосновывает необходимость ношения шейного ортеза для устранения указанной провокации. Кроме того, рецидивы ИИ у некоторых больных возникали на фоне колебаний артериального давления, повышение которого также могло способствовать отрыву тромбов, а снижение — приводить к ишемии головного мозга по механизму гемодинамической недостаточности. В этой связи важна стабилизация артериального давления в остром периоде ИИ.

Важно отметить, что ни у одного из 110 больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся локальными симптомами (изолированная шейная/головная боль, поражение периферических нервов, синдром Горнера), в течение первых 3 мес и при дальнейшем наблюдении, независимо от вида антитромботического лечения, не было ИИ, хотя у 5 (4,6%) пациентов в течение первого месяца произошли повторные диссекции. Они чаще всего вовлекали противоположную одноименную артерию, что клинически проявлялось изолированной шейной/головной болью. В связи с этим у больных с диссекцией ВСА/ПА, манифестировавшей локальными симптомами, недостаточным является применение АА, на что указывают и европейские, и американские исследователи [9, 20, 21, 23]. Такая закономерность, а именно

развитие рецидива ИИ только у больных с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся ИИ, а не локальными синдромами, по-видимому, обусловлена различной локализацией ИМГ. У больных с диссекцией ВСА/ПА и ИИ она располагается субинтимально, сужает просвет артерии, компримирует интиму, способствуя образованию пристеночных тромбов в месте ее разрыва, что и создает условия для повторных ИИ. В отличие от этого при диссекции ВСА/ПА с локальными симптомами ИМГ распространяется в сторону адвентиции, не вызывает гемодинамически значимого сужения просвета артерии и воздействия на интиму, с которыми сопряжены рецидивы ИИ. Различная локализация ИМГ, по-видимому, обусловлена особенностями морфологических изменений артериальной стенки, в частности меди (средней мышечной оболочки артериальной стенки).

Длительность антитромботического лечения при диссекции ВСА/ПА определяется сроками формирования ИМГ и состоянием гемостаза. Согласно нашим данным, все стенозы, обусловленные ИМГ, практически полностью регрессируют через 2,5–3,0 мес, а реканализация окклюзий в эти сроки происходит в половине случаев, в остальных случаях она остается без динамики [1, 24]. В течение этих 2,5–3,0 мес показан прием антитромботических средств. Более длительный их прием нецелесообразен, поскольку прокоагулянтная активность (снижение активности протенина С и уровня плазминогена, повышение содержания гомоцистеина и фактора Виллебранда), согласно нашим данным, отмечается только в первые 3 нед после развития диссекции с полной нормализацией параметров гемостаза в более поздние сроки.

Зарубежные исследователи указывают на более длительные сроки эволюции ИМГ: в 60–67% случаев окклюзии или гемодинамически значимые стенозы, обусловленные диссекцией, реканализуются в первые 6 мес. В течение следующих 6 мес частота реканализации очень низкая (6,8%). С учётом этих сроков S. Engelter и соавт. [9] предлагают прием АК в первые 3–6 мес с последующим переходом на АСК, которая применяется до 9-го месяца включительно. Если АСК применяется с самого начала, длительность её приёма такая же. Авторы подчеркивают эмпирическую основу выбора указанных сроков лечения и необходимость проспективных исследований для их уточнения. Сходные рекомендации по длительности лечения дают американские исследователи: применение АК в течение 3–6 мес (в зависимости от сроков реканализации) с последующим переходом на постоянный приём АСК, если остаются окклюзия или выраженный стеноз. Аналогичная схема приёма АСК: первые 3–6 мес в зависимости от сроков реканализации и пожизненный приём, если остаётся окклюзия или стеноз [20, 21]. Следует отметить, что отмена через 3 мес антитромботических препаратов у наших больных с персистирующей окклюзией ВСА/ПА в ходе многолетнего наблюдения не приводила к рецидивам ИИ.

Анализ результатов тромболитического и тромбэкстракционного лечения затруднен из-за небольшого числа больных, которым проводились эти вмешательства (14 и 5 больных, соответственно). Уменьшение неврологического дефицита после тромболитического лечения отмечено у 21% больных, реканализация СМА, окклюзия которой была вызвана ААЭ из места разрыва интимы, наблюдалась в 40% случаев, а реканализация ВСА — в 7%. Это косвенно согласуется с данными S. Engelter и соавт. [13, 25] о худшем функциональном восстановлении при поражении крупной артерии, а также обосновывает про-

ведение тромболитика при диссекции ВСА, осложнённой эмболией СМА. Летальных исходов при тромболитике как среди наших, так и среди описанных в литературе пациентов не было, что указывает на его безопасность [9, 13, 25].

При тромбоэкстракции следует отметить важность техники её проведения, которая должна учитывать опасность отрыва тромбов при прохождении проводником места разрыва интимы с пристеночными тромбами, а также опасность травматизации артериальной стенки, что может спровоцировать новую диссекцию. У 2 из 5 наших больных после тромбоэкстракции произошло нарастание очаговой неврологической симптоматики из-за развития новых инфарктов вследствие ААЭ или увеличения размеров ИМГ. Вместе с тем неуклонное совершенствование техники тромбоэкстракции является залогом ее перспективности.

Таким образом, многолетний собственный опыт лечения пациентов с диссекцией артерий, питающих мозг, анализ клинической картины ИИ и результаты лечебной тактики при разных проявлениях этой сосудистой патологии, а также ознакомление с данными литературы по состоянию данной проблемы позволяют рекомендовать следующие мероприятия по ведению подобных пациентов:

1. Первые 2–3 нед ИИ — АК прямого действия (надропарин кальция — фраксипарин в дозах от 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) до 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха) 2 раза в сутки, эноксапарин натрия — клексан в дозе 40–60 мг 2 раза в сутки) или АК непрямого действия (варфарин с поддержанием МНО на уровне 2–3), или новая группа АК (ривароксабан, дабигатран). С 3–4-й недели — переход на препараты АСК (Тромбо-Асс 100 мг, кардиомагнил 75 мг или другие препараты АСК) или продолжение приема АК внутрь (варфарин, новое поколение АК). Длительность антитромботического лечения обычно составляет 3 мес и корректируется по результатам магнитно-резонансной ангиографии или дуплексного сканирования магистральных артерий головы. При восстановлении просвета артерии через 3 мес или сохраняющейся к этому времени окклюзии ВСА/ПА антитромботические препараты отменяются, т.к. протромботическое состояние не характерно для больных с диссекцией ВСА/ПА. При сохраняющемся незначительном стенозе антитромботические препараты не назначаются, при выраженном стенозе целесообразен приём препаратов АСК.
2. При диссекции интракраниального отдела ВСА применение АК небезопасно из-за возможности нарастания ИМГ, в связи с чем целесообразно назначение АА. Больным с диссекцией ВСА/ПА, проявившейся только локальными симптомами (головная/шейная боль, синдром Горнера, поражение черепных нервов), с самого начала могут назначаться АА, а не АК. Длительность приёма препаратов составляет в среднем 3 мес и уточняется контрольной магнитно-резонансной ангиографией, томографией артерий шеи в режиме T1 fat sat или ультразвуковым исследованием магистральных артерий головы. При повторной диссекции проводится такое же лечение, как при первом эпизоде, с учётом клинических проявлений рецидива.
3. Тромболитис при ИИ, обусловленном диссекцией, не исключается из методов лечения. Теоретически тромбо-

литис обоснован при окклюзии СМА вследствие ААЭ, верификация которой требует проведение интракраниальной МРА и оценку состояния экстракраниальных артерий (магнитно-резонансная, компьютерная томографическая и дигитальная ангиография, ультразвуковое исследование) для диагностики диссекции ВСА. Через 24 ч после тромболитика в течение недели вводится низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция — фраксипарин, эноксапарин натрия — клексан) с последующим переходом на прием АК в дозе 0,3–0,6 мл 2 раза в сутки или АСК внутрь. При сохранной проходимости СМА и наличии окклюзии/стеноза ВСА, вызванных диссекцией, проведение тромболитика небезопасно, т.к. может привести к увеличению ИМГ, её распространению на интракраниальный отдел ВСА и, как следствие, к нарастанию ишемии головного мозга.

4. Показания к тромбоэкстракции при ИИ вследствие диссекции экстракраниальных артерий не определены из-за отсутствия проспективных исследований. Теоретически тромбоэкстракция показана при окклюзии интракраниальных артерий вследствие ААЭ из места разрыва интимы.
5. Стентирование ВСА/ПА показано при неэффективности консервативного лечения, а именно при развитии повторных инсультов (эмболического или гемодинамического), а также при формировании большой расслаивающей аневризмы — потенциального источника ААЭ.
6. Ношение шейного ортеза не менее 3 нед для предотвращения резких движений головой, которые могут спровоцировать ААЭ с развитием повторного ИИ и приводить к диссекции другой артерии шеи.
7. Назначение общеукрепляющих средств, препаратов с нейрометаболическим действием (в том числе витаминотерапии), учитывая наличие у больных признаков дисплазии соединительной ткани. Применение ноотропных препаратов при наличии очаговой неврологической симптоматики.
8. Назначение статинов не показано, т.к. развитие диссекции связано с дисплазией артериальной стенки, а не с атеросклерозом, признаки которого у больных с диссекцией отсутствуют. Кроме того, повышение холестерина является установленным фактором антириска для развития диссекции [26].
9. Контрольное нейровизуализационное исследование показано через 1 мес после развития диссекции для исключения ее рецидива (клинически часто асимптомного) и через 3 мес для оценки завершения эволюции ИМГ.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что совершенствование неинвазивных методов диагностики диссекции ВСА/ПА в значительной степени расширило наши представления о ее частоте, клинических проявлениях и подходах к консервативному лечению. Улучшение диагностики диссекции ВСА/ПА явится основой для будущих проспективных исследований, которые помогут уточнить место неинвазивных методов в лечении этой патологии и длительность консервативного лечения.

Список литературы

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М., 2013. 208 с.
2. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4–8. PMID: 21423109.
3. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668–678. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
4. Droste D.W., Junker K., Stögbauer F., et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181–185. DOI: 10.1159/000047701. PMID: 11641581.
5. Menon R., Kerry S., Norris J.W., Markus H.S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1122–1127. DOI:10.1136/jnnp.2007.138800. PMID: 18303104.
6. Lyrer P., Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000255. DOI: 10.1002/14651858.CD000255.pub2. PMID: 20927720.
7. Kennedy F., Lanfranco S., Hicks C., et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686–689. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b. PMID: 22855862.
8. Sarikaya H., da Costa B.R., Baumgartner R.W., et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e72697. DOI: 10.1371/journal.pone.0072697. PMID: 24039795.
9. Engelter S.T., Traenka C., Von Hessling A., Lyrer P.A. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol Clin*. 2015;33(2):421–441. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.12.002. PMID: 25907914.
10. Markus H.S., Levi C., King A., et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657–664. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0072. PMID: 30801621.
11. Caprio F.Z., Bernstein R.A., Alberts M.J., et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):247–253. DOI: 10.1159/000366265. PMID: 25401389.
12. Mustanoja S., Metso T.M., Putaala J., et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain Behav*. 2015;5(8):e00349. DOI: 10.1002/brb3.349. PMID: 26356074.
13. Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M., et al. Thrombolysis in cervical artery dissection — data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–1206. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03704.x. PMID: 22448957.
14. Traenka C., Jung S., Gralla J., et al. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection ischemic stroke — Results from the SWISS registry. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):47–56. DOI: 10.1177/2396987317748545. PMID: 31008337.
15. Bernardo F., Nannoni S., Strambo D., et al. Efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke due to cervical artery dissection: A 15-year consecutive case series. *Int J Stroke*. 2019;14(4):381–389. DOI: 10.1177/1747493018823161. PMID: 31210619.
16. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M., et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11(6):701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.
17. Dmytriw A.A., Phan K., Maingard J., et al. Endovascular thrombectomy for tandem acute ischemic stroke associated with cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62(7):861–866. DOI: 10.1007/s00234-020-02388-x. PMID: 32166447.
18. Serkin Z., Le S., Sila C. Treatment of extracranial arterial dissection: the roles of antiplatelet agents, anticoagulants, and stenting. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(10):48. DOI: 10.1007/s11940-019-0589-7. PMID: 31559486.
19. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расщеплением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(1):18–24.
20. Schievink W.I. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(5):316–321. DOI: 10.1097/00001573-200009000-00002. PMID: 11128183.
21. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Vasc Med*. 2011;16(1):35–77. [published correction appears in *Vasc Med*. 2011;16(4):317]. DOI: 10.1177/1358863X11399328. PMID: 21471149.

References

1. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A. Dissektsiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskij insul't i drugie klinicheskie proyavleniya [Cervical artery dissection: ischemic stroke and other clinical manifestations]. Moscow, 2013. 208 p. (In Russ.).
2. Dobrynya L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. [Ischemic stroke in young age]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(3):4–8. PMID: 21423109. (In Russ.).
3. Debette S., Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):668–678. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5. PMID: 19539238.
4. Droste D.W., Junker K., Stögbauer F., et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181–185. DOI: 10.1159/000047701. PMID: 11641581.
5. Menon R., Kerry S., Norris J.W., Markus H.S. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1122–1127. DOI:10.1136/jnnp.2007.138800. PMID: 18303104.
6. Lyrer P., Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD000255. DOI: 10.1002/14651858.CD000255.pub2. PMID: 20927720.
7. Kennedy F., Lanfranco S., Hicks C., et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686–689. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318264e36b. PMID: 22855862.
8. Sarikaya H., da Costa B.R., Baumgartner R.W., et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e72697. DOI: 10.1371/journal.pone.0072697. PMID: 24039795.
9. Engelter S.T., Traenka C., Von Hessling A., Lyrer P.A. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol Clin*. 2015;33(2):421–441. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.12.002. PMID: 25907914.
10. Markus H.S., Levi C., King A., et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76(6):657–664. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0072. PMID: 30801621.
11. Caprio F.Z., Bernstein R.A., Alberts M.J., et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(4):247–253. DOI: 10.1159/000366265. PMID: 25401389.
12. Mustanoja S., Metso T.M., Putaala J., et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain Behav*. 2015;5(8):e00349. DOI: 10.1002/brb3.349. PMID: 26356074.
13. Engelter S.T., Dallongeville J., Kloss M., et al. Thrombolysis in cervical artery dissection — data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database. *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1199–1206. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03704.x. PMID: 22448957.
14. Traenka C., Jung S., Gralla J., et al. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection ischemic stroke — Results from the SWISS registry. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):47–56. DOI: 10.1177/2396987317748545. PMID: 31008337.
15. Bernardo F., Nannoni S., Strambo D., et al. Efficacy and safety of endovascular treatment in acute ischemic stroke due to cervical artery dissection: A 15-year consecutive case series. *Int J Stroke*. 2019;14(4):381–389. DOI: 10.1177/1747493018823161. PMID: 31210619.
16. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M., et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke*. 2016;11(6):701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.
17. Dmytriw A.A., Phan K., Maingard J., et al. Endovascular thrombectomy for tandem acute ischemic stroke associated with cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2020;62(7):861–866. DOI: 10.1007/s00234-020-02388-x. PMID: 32166447.
18. Serkin Z., Le S., Sila C. Treatment of extracranial arterial dissection: the roles of antiplatelet agents, anticoagulants, and stenting. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(10):48. DOI: 10.1007/s11940-019-0589-7. PMID: 31559486.
19. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(1):18–24. (In Russ.).
20. Schievink W.I. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol*. 2000;15(5):316–321. DOI: 10.1097/00001573-200009000-00002. PMID: 11128183.
21. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Vasc Med*. 2011;16(1):35–77. [published correction appears in *Vasc Med*. 2011;16(4):317]. DOI: 10.1177/1358863X11399328. PMID: 21471149.

22. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12-2):19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.

23. Engelter S.T., Brandt T., Debette S., et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38(9):2605–2611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489666. PMID: 17656656.

24. Древал М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Диагностика спонтанной диссекции внутренних сонных и позвоночных артерий (лекция). *Радиология — практика*. 2016;3(57):35–49.

25. Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F., et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–3776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555953. PMID: 19834022.

26. Debette S., Metso T., Pezzini A., et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125. PMID: 21444882.

Информация об авторах

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119.

Данилова Мария Сергеевна — врач-невролог Научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Древал Марина Владимировна — к.м.н., м.н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

22. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobryнина L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(12-2): 19–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635.

23. Engelter S.T., Brandt T., Debette S., et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38(9):2605–2611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489666. PMID: 17656656.

24. Dreval M.V., Kalashnikova L.A., Dobryнина L.A., et al. [The diagnosis of spontaneous internal carotid artery dissection and vertebral artery dissection]. *Radiologiya — praktika*. 2016;3(57):35–49. (In Russ.)

25. Engelter S.T., Rutgers M.P., Hatz F., et al. Intravenous thrombolysis in stroke attributable to cervical artery dissection. *Stroke*. 2009;40(12):3772–3776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555953. PMID: 19834022.

26. Debette S., Metso T., Pezzini A., et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults. *Circulation*. 2011;123(14):1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000125. PMID: 21444882.

Information about the authors

Lyudmila A. Kalashnikova — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Larisa A. Dobryнина — D. Sci. (Med.), Head, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marina Yu. Maksimova — D. Sci. (Med.), Prof., Head, 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-5883-8119

Maria S. Danilova — neurologist, Scientific advisory department with the laboratory of neurourology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marina V. Dreval — PhD (Med.), junior researcher, Neuroradiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.