

# РИСК ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ДЕПРЕССИЕЙ

**Кочетова Екатерина Викторовна**

кандидат медицинских наук, доцент,

Петрозаводский государственный университет

67011@mail.ru

## THE RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH DEPRESSION

**E. Kochetova**

**Summary.** The aim of this study was to assess the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with depression. **Research methods:** The study group consisted of 65 COPD patients with long-term smoking experience. Men predominated in the study group (86.15 %). According to the severity of bronchial patency disorders, 38.46 % of patients corresponded to an average degree of GOLD 2, 44.62 % to a severe degree of GOLD 3, 17 % to an extremely severe degree of GOLD 4. Based on the scores obtained on the Beck depression scale, patients were divided into 2 groups — the first group (n=20) included COPD patients without depression (0-9 points according to the Beck depression scale). The second group (n=45) included COPD patients with depression (10–63 points on the Beck scale). The assessment of the ten-year risk of osteoporotic fractures was calculated using the FRAX computer program. The risk factors for osteoporosis included in the methodology for assessing the ten-year risk of osteoporotic fractures (FRAX, 2008) were assessed in patients of the study group: age, gender, previous fractures; fracture of the femur in parents; smoking, alcohol abuse; steroid use, rheumatoid arthritis. The Charlson comorbidity index was used to assess comorbid conditions. The study of the FVD was carried out on a multimodule installation «MasterLab/Jaeger». Exercise tolerance (6MWD, m), severity of shortness of breath (mMRC scale) were studied. The CAT test (COPD Assessment Test) was used to assess well-being. **Results.** During the study, 37.78 % of COPD patients were diagnosed with mild depression, 20 % with moderate depression, 37.8 % with severe depression, and 4.42 % with severe depression. The level of depression on the Beck scale in COPD patients with mild and moderate depression was 14.14±3.36 points, in the group of COPD patients with severe and severe depression 24.42±3.96 points. In COPD patients with mild and moderate depression, the Charlson comorbidity index was 4.71±0.96 points, with severe and severe depression 4.78±1.13 points, there was no significant difference between these indicators (p>0.05). In patients with COPD with mild and moderate depression, the risk of hip fracture and the risk of major fractures under the FRAX program were 1.53 (0.8–2.1) and 6.3 (5.37–9.07), respectively. In the group of COPD patients with severe and severe depression, the risk of hip fracture and the risk of major fractures under the FRAX program were 3 (3.95–5.23) and 8.23(6.7–14.17). **Conclusions.** COPD patients with mild and moderate depression accounted for 57.78 %, with severe and severe depression 42.22 %. There was no significant difference between the comorbidity index in groups with varying degrees of depression (p>0.05). The risk of hip fracture and the risk of major fractures according to the FRAX program were highest in the group of COPD patients with severe and severe depression 3 (3.95–5.23) and 8.23 (6.7–14.17) (p<0.05).

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; depression; Beck depression scale; risk of osteoporotic fractures, FRAX program; Charlson comorbidity index.

**Аннотация.** Целью настоящего исследования было оценить риск остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с депрессией.

**Методы исследования:** Исследуемую группу составляли 65 больных ХОБЛ, имеющие длительный стаж курения. Мужчины преобладали в исследуемой группе (86,15 %). По степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости 38,46 % больных соответствовали средней степени GOLD 2, 44,62 % тяжелой степени GOLD 3, 17 % крайне тяжелой степени GOLD 4. Исходя из полученных баллов по шкале депрессии Бека пациенты были разделены на 2 группы — первая группа (n=20) включала пациентов ХОБЛ без депрессии (0–9 баллов по шкале депрессии Бека). Вторая группа (n=45) включала пациентов ХОБЛ с депрессией (10–63 баллов по шкале Бека). Оценка десятилетнего риска остеопоротических переломов рассчитывалась с помощью компьютерной программы FRAX. У пациентов исследуемой группы оценивали факторы риска остеопороза, включенные в методику оценки десятилетнего риска остеопоротических переломов (FRAX, 2008 г.): возраст, пол, предшествующие переломы; перелом бедренной кости у родителей; курение, злоупотребление алкоголем; прием стероидов, ревматоидный артрит. Для оценки коморбидных состояний использовался индекс коморбидности Charlson. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке «MasterLab/Jaeger». Исследовались толерантность к нагрузке (6MWD, м), выраженность одышки (шкала mMRC). Для оценки самочувствия использовали САТ тест (COPD Assessment Test).

**Результаты.** В ходе исследования у 37,78 % больных ХОБЛ была выявлена легкая депрессия, у 20 % умеренная депрессия, у 37,8 % выраженная депрессия, у 4,42 % тяжелая депрессия. Уровень депрессии по шкале Бека у больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией составил 14,14±3,36 баллов, в группе больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией 24,42±3,96 баллов. У больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией индекс коморбидности Charlson был 4,71±0,96 баллов, с выраженной и тяжелой депрессией 4,78±1,13 баллов, достоверной разницы между этими показателями получено не было (p>0,05). У больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией риск перелома шейки бедра и риск основных переломов по программе FRAX составили 1,53 (0,8–2,1) и 6,3(5,37–9,07) соответственно. В группе больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией риск перелома шейки бедра и риск основных переломов по программе FRAX были 3 (3,95–5,23) и 8,23(6,7–14,17).

**Выводы.** Больные ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией составили 57,78 %, с тяжелой и выраженной депрессией 42,22 %. Достоверной разницы между показателями индекса коморбидности в группах с различной степенью депрессии получено не было (p>0,05). Риск перелома шейки бедра и риск основных переломов по программе FRAX наиболее высокими были в группе больных ХОБЛ с тяжелой и выраженной депрессией 3 (3,95–5,23) и 8,23 (6,7–14,17) (p<0,05).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; депрессия; шкала депрессии Бека; риск остеопоротических переломов, программа FRAX; индекс коморбидности Charlson.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) трактуется в настоящее время как гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1]. Руководство по ведению ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2024) [2] рассматривает 18 коморбидных состояний у больных ХОБЛ (таблица 1). Кардиоваскулярные коморбидные состояния ХОБЛ включают сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, нарушения ритма, поражение периферических сосудов, артериальную гипертензию. Также к коморбидным состояниям ХОБЛ относятся рак легких, бронхоэктазы, синдром сонного апноэ, перидонтит, метаболический синдром и сахарный диабет, гастроэзофагеальный рефлюкс, анемия, полицитемия, остеопороз, тревожность и депрессия, когнитивные нарушения, хрупкость [2]. Кроме того, новым пунктом GOLD 2024 является тезис о проверке дефицита витамина Д у больных ХОБЛ [2].

Таблица 1. Коморбидные состояния ХОБЛ (GOLD 2024) [2]

№	Сопутствующие заболевания
1	сердечная недостаточность
2	ишемическая болезнь сердца
3	аритмии
4	поражение периферических сосудов
5	артериальная гипертензия
6	рак легких
7	бронхоэктазы
8	синдром сонного апноэ
9	перидонтит
10	метаболический синдром
11	сахарный диабет
12	гастроэзофагеальный рефлюкс
13	анемия
14	полицитемия
15	остеопороз
16	тревожность и депрессия
17	когнитивные нарушения
18	хрупкость

Коморбидный статус традиционно оценивается с помощью индекса коморбидности Charlson [3]. Осо-

бенностью этого индекса является сочетание баллов за сопутствующую патологию и баллов за возраст, когда за каждую декаду жизни после 40 лет добавляется 1 балл [3]. Всего в индексе представлены 20 коморбидных состояний [3]. Поражение нервной системы отражено в индексе Charlson в виде преходящего нарушения мозгового кровообращения, острого нарушения мозгового кровообращения и деменции, кардиоваскулярная патология — инфарктом, сердечной недостаточностью и поражением периферических сосудов [3] (таблица 2). В индексе Charlson не нашли отражения такие важные коморбидные состояния как стабильная ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, депрессия, остеопороз и другие.

Таблица 2. Индекс коморбидности Charlson [3]

№	Сопутствующие заболевания	баллы
1	Инфаркт миокарда	1
2	Сердечная недостаточность	1
3	Поражение периферических сосудов	1
4	Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
5	Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
6	Деменция	1
7	Бронхиальная астма	1
8	Хронические неспецифические заболевания легких	1
9	Коллагенозы	1
10	Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
11	Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
12	Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
13	Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
14	Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
15	Злокачественные опухоли без метастазов	2
16	Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
17	Лимфомы	2
18	Цирроз печени с портальной гипертензией	3
19	Злокачественные опухоли с метастазами	3
20	Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Среди многообразных коморбидных состояний ХОБЛ особое место занимает депрессия, которая вносит свой вклад в особенности течения ХОБЛ. Депрессия и тревожность, как коморбидные состояния ХОБЛ не всегда вовремя диагностируются, в то же время ассоциированы с плохим прогнозом, более низким уровнем ОФВ1, кашлем, историей кардиоваскулярной патологии [2]. Не-

давнее исследование показало, что распространенность депрессии при ХОБЛ выше у пациентов с частыми обострениями и что депрессия более тяжелая у пациентов на более поздней стадии ХОБЛ [4]. Известно, что наличие депрессивных симптомов у пациентов с ХОБЛ связано с увеличением числа тяжелых обострений, снижением физической активности, усилением одышки и ухудшением качества жизни [5]. Своевременная оценка депрессии играет важнейшую роль. Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory BDI) [6] на протяжении многих лет является проверенным временем инструментом оценки депрессии. Для легкой депрессии характерны 10–15 баллов, умеренной депрессии соответствуют 16–19 баллов, выраженную депрессию диагностируют у пациентов с 20–29 баллами, тяжелую депрессию при 30–63 баллах шкалы Бека [6]. Отсутствие депрессии по шкале Бека трактуется при баллах от 0 до 9 [6]. Гетерогенность ХОБЛ касается не только особенностей жалоб со стороны респираторного тракта, но и коморбидных состояний, которые существенно меняя ведущие клинические проявления, создают особые кластеры ХОБЛ. Существуют попытки выделить кластер респираторных симптомов (стеснение в груди, одышка, плохой сон, усталость и слабость), кластер симптомов настроения (включая тревогу и депрессию) и кластер симптомов кашля [7,8].

Несомненно, важным коморбидным состоянием ХОБЛ является остеопороз, и связанный с ним риск остеопоротических переломов. Остеопороз часто ассоциируется с эмфиземой, снижением массы тела [2]. Поздняя диагностика остеопороза обусловлена асимптомностью на протяжении многих лет, поэтому актуальным является раннее выявление пациентов с угрозой переломов. Для оценки риска остеопоротических осложнений широко применяется инновационная компьютерная программа FRAX, предложенная Kanis J. A. [9–11]. FRAX позволяет рассчитать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедра и других типичных переломов, связанных с остеопорозом [9–11]. Интересно, что депрессия, наряду с другими состояниями, такими как, старческий возраст, саркопения, плохое зрение и другие, относится к медицинским факторам риска падений [12], а значит, может усугублять риск переломов. Представляет интерес изучение коморбидных состояний депрессии и остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких.

*Цель:* оценить риск остеопоротических переломов спомощью программы FRAX у пациентов ХОБЛ с депрессией, а также исследовать индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ с различной степенью депрессии.

#### Методы исследования

Выполнено исследование больных ХОБЛ. Исследуемую группу составляли 65 больных ХОБЛ, имеющие

длительный стаж курения. При постановке диагноза ХОБЛ руководствовались классификацией глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for chronic obstructive lung disease — GOLD). Критерии включения в исследование: больные с достоверным диагнозом ХОБЛ (согласно критериям GOLD). Мужчины преобладали в исследуемой группе и составляли 84,44 %, средний возраст пациентов был  $63,43 \pm 5,87$  лет. По степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости 38,46 % больных соответствовали средней степени GOLD 2, 44,62 % — тяжелой степени GOLD 3, 17 % — крайне тяжелой GOLD 4. Все пациенты были информированы о предстоящем исследовании, выразили свое согласие на участие в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом Республиканской больницы им. В.А. Баранова. Исследование ФВД проводили на многомодульной установке «MasterLab/Jaeger». Газообмен оценивался с помощью комплекса EasyBlood (Gas/Medica), а также пульсоксиметров. Для оценки функции внешнего дыхания проводилась спирометрия. Рассчитывались следующие объемные и скоростные показатели ФВД: жизненная емкость легких (ЖЁЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЁЛ), максимальная объемная скорость на уровне 25 %, 50 %, 75 % ФЖЁЛ (МОС25, МОС50, МОС75), пиковая объемная скорость (ПОС), индекс Тиффно — ОФВ1/ФЖЁЛ. Также исследовались газообмен ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $SaO_2$ ), толерантность к нагрузке (6MWD, м). Для оценки одышки использовалась модифицированная шкала выраженности одышки (Modified Medical Research Council — mMRC). Для оценки самочувствия больных ХОБЛ использовали CAT тест (COPD Assessment Test). Для оценки депрессии пациентам предлагалось заполнить опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory BDI). Для оценки коморбидных состояний использовался индекс коморбидности Charlson [3]. Результаты исследования обрабатывались с помощью IBM-совместимого компьютера с процессором Pentium с использованием Microsoft Office Excel 2003 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением статистического анализа количественные признаки проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нормально распределенных признаков определялись средние величины и стандартное отклонение ( $M \pm s$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $s$  — стандартное отклонение), для признаков, распределенных отлично от нормального, — медиана и интерквартильный размах ( $A (L - H)$ , где  $A$  — медиана,  $L$  — нижний квартиль,  $H$  — верхний квартиль). Статистический анализ проводился непараметрическими методами — сравнение методами ANOVA Краскела-Уоллиса (для 3 и более независимых групп), Манна-Уитни (для 2 независимых групп), Вилкоксона (для 2 зависимых групп) и анализ корреляции методом Спирмена (Реброва О.Ю., 2003).

**Результаты**

Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы — первая группа (n=20) включала пациентов ХОБЛ без депрессии (данные больные набрали по шкале депрессии Бека от 0 до 9 баллов). Вторая группа (n=45) включала пациентов ХОБЛ с депрессией (10–63 баллов по шкале Бека). В группе больных ХОБЛ с депрессией было выявлено 37,78 % больных с легкой депрессией, 20 % с умеренной депрессией, 37,8 % с выраженной депрессией, 4,42 % с тяжелой депрессией. В целом, больные ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией составили 57,78 %, с тяжелой и выраженной депрессией — 42,22 %.

Таблица 3.

Характеристика больных ХОБЛ в зависимости от степени депрессии

Показатели	Больные ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией N=26	Больные ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией. N=19
Средний возраст, годы	63,73±5,95	63,13±5,79
Мужчины/женщины	23/3	15/4
Стаж курения, пачек лет	40 (30–50)	44 (33–53)
mMRC, баллы	2,65±0,62	2,9±0,87
CAT, баллы	24,19±7,67	26,89±7,7
Шкала депрессии Бека, баллы	14,14±3,36	24,42±3,96
Индекс коморбидности Чарльсон, баллы	4,74±1,04	4,78±1,13

Больные ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией были сопоставимы с больными ХОБЛ с тяжелой и выраженной депрессией по возрасту и полу. Средний возраст больных был 63,73±5,95 и 63,13±5,79 соответственно, в группах преобладали мужчины (таблица 3). При оценке mMRC и CAT также не было выявлено достоверных различий между пациентами этих двух подгрупп. mMRC была 2,9±0,62 и 2,65±0,87 баллов, CAT 24,19±7,67 и 26,89±7,7 баллов (p>0,05) (таблица 3). Уровень депрессии по шкале Бека в группе больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией составил 14,14±3,36 баллов, в группе больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией 24,42±3,96 баллов (таблица 3).

У больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией индекс коморбидности Charlson был 4,78±0,96 баллов (таблица 4). В группе больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией индекс коморбидности Charlson 4,71±1,13 баллов (таблица 4). Достоверной разницы между этими показателями получено не было (p>0,05).

Таблица 4.

Особенности индекса коморбидности при различной степени депрессии по шкале Бека

N	Больные ХОБЛ с депрессией	Индекс коморбидности Charlson, баллы
1 группа n=26	Легкая депрессия (10–15 баллов по шкале Бека), умеренная депрессия (16–19 баллов по шкале Бека)	4,71±0,96
2 группа n=19	Выраженная депрессия (20–29 баллов по шкале Бека), тяжелая депрессия (30–63 баллов по шкале Бека)	4,78±1,13

Таблица 5.

Риск переломов по программе FRAX у больных ХОБЛ при различной степени депрессии по шкале Бека

N	Больные ХОБЛ с депрессией	Риск перелома шейки бедра (FRAX)	Риск основных переломов (FRAX)
1 группа n=26	Легкая депрессия (10–15 баллов по шкале Бека), умеренная депрессия (16–19 баллов по шкале Бека)	1,53 (0,8–2,1)	6,3 (5,37–9,07)
2 группа n=19	Выраженная депрессия (20–29 баллов по шкале Бека), тяжелая депрессия (30–63 баллов по шкале Бека)	3 (3,95–5,23)	8,23 (6,7–14,17)

Риск перелома шейки бедра по программе FRAX у больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией был 1,53 (0,8–2,1), у больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией 3 (3,95–5,23) (таблица 5). Риск основных переломов по программе FRAX у больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией был 6,3 (5,37–9,07), у больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией — 8,23 (6,7–14,17). Таким образом, у полиморбидного пациента ХОБЛ важно оценивать коморбидный фон не только с помощью традиционного индекса коморбидности, но и учитывать такие состояния, как депрессия и остеопороз.

**Выводы**

1. В группе больных ХОБЛ с депрессией было выявлено 37,78 % больных с легкой депрессией, 20 % с умеренной депрессией, 37,8 % с выраженной депрессией, 4,42 % с тяжелой депрессией. В целом, больные ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией составили 57,78 %, с тяжелой и выраженной депрессией — 42,22 %.
2. У больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией индекс коморбидности Charlson был 4,71±0,96

- баллов. В группе больных ХОБЛ с выраженной и тяжелой депрессией индекс коморбидности Charlson  $4,78 \pm 1,13$  баллов. ( $p > 0,05$ )
3. В группе больных ХОБЛ с легкой и умеренной депрессией риск перелома шейки бедра и риск основных переломов по программе FRAX составили 1,53 (0,8–2,1) и 6,3 (5,37–9,07) соответственно.
4. Риск перелома шейки бедра и риск основных переломов по программе FRAX были наиболее высокими в группе больных ХОБЛ с тяжелой и выраженной депрессией 3 (3,95–5,23) и 8,23 (6,7–14,17) ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации, 2023 год.
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease, 2024 report.
3. Charlson M.E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. — 1987. — Vol. 40. — P 373–383.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis, 1987, 40: 373–383.
5. Deng D, Zhou A, Chen P, Shuang Q. CODEXS: A New Multidimensional Index to Better Predict Frequent COPD Exacerbators with Inclusion of Depression Score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:249–259 <https://doi.org/10.2147/COPD.S237545>
6. Martínez-Gestoso, S., García-Sanz, MT., Carreira, JM. et al. Impact of anxiety and depression on the prognosis of copd exacerbations. BMC Pulm Med 22, 169 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01934-y>
7. Люсов В.А. Волон Н.А., Лебедева А.Ю., Беневакая М.А., Кудинова М.А. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 1 (81). — С.77–8
8. Сироткина К.И., Фесенко О.В., Белоусов А.С. и др. Гендерные особенности обострений хронической обструктивной болезни легких. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 20–25. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-20-25
9. Zhang H., Wu F., Yi H., et al. Gender differences in chronic obstructive pulmonary disease symptom clusters. Int. J.Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2021; 16: 1101–1107
10. Kanis J.A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. Osteoporosis Int., 2002, vol. 3, pp. 527–536.
11. Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundtion . An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporosis Int., 2000, vol. 11, pp. 192–202.
12. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Johanson H., McCloskey E. FRAX TM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis Int., 2008, vol. 19, no. 4, pp. 385–397.
13. Oliver D., Connelly J., Victor C. et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2007; 334(7584): 82–82. doi: 10.1136/bmj.39049.706493.55.

© Кочетова Екатерина Викторовна (67011@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»