

## ҲОМИЛАДОРЛИҚДАГИ ИНСУЛЬТ: АСОСИЙ ҲАВФ ОМИЛЛАРИ

Ш.Б. Хасанова, Д.Б. Асранкулова, О.Б. Наджмитдинов

Андижон давлат тиббиёт институти

### Аннотация.

Мақсад. Ҳомиладор аёлларда бош миёда қон айланишининг ўткир бузилишини ривожланишининг ҳавф омилларини аниқлаш. Инсулт ривожланишининг ҳавф омиллари таҳлилдан ўтказилди, жумладан: гинекологик ва аллергия анамнез, ҳомиладорликдан аввал тамаки чекиш ва контрацепция воситаларини қабул қилиш, сурунқали касалликларни мавжудлиги, гемостаз тизими ва липидли спектр кўрсаткичлари, тромбофилия генларининг полиморфизми.

Натижалар. Ишемик инсултнинг геморрагик инсултга кўра ўстуворлиги аниқланиб, ушбу кўрсаткичлар, тегишлича, 77,4% ва 22,6% ташкил қилди. 93,5% ҳолатларда инсулт ҳомиладорлик пайтида ҳосил бўлган, улардан 79,3% ҳолатларда— гестациянинг III-чи триместрида. Инсултдан азоб чеккан ҳомиладор аёлларда статистик жиҳатдан ишончли ҳавф омиллари қуйидагича: тамаки чекиш, контрацепция воситаларини қабул қилиш, сурунқали касалликларнинг мавжудлиги, шу жумладан оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнез.

*Калит сўзлар: ишемик инсулт, геморрагик инсулт, ҳомиладорлик, ҳавф омиллари, физиологик ўзгаришлар, гемостаз тизими.*

## STROKE IN PREGNANT WOMEN: THE MAIN RISK FACTORS

Sh.B. Khasanova, D.B. Asrankulova, O.B. Nadjmitdinov

Andijan State Medical Institute

### Abstract

The goal is to identify risk factors for the development of acute cerebrovascular accident (ONMK) in pregnant women. The risk of the development of stroke was carried out: gynecological and allergic history, smoking and taking contraceptive drugs before pregnancy, the presence of chronic diseases, indicators of the hemostasis system and lipid spectrum, and polymorphism of thrombophilia genes. Results. The predominance of ischemic stroke over hemorrhagic was revealed, which amounted to 77.4% and 22.6%, respectively. In 93.5% of cases, a stroke occurred during pregnancy, of which in 79.3% of cases - in the 3rd trimester of gestation. In pregnant women who have suffered a stroke, statistically reliable risk factors are: smoking, reception of contraceptives, the presence of chronic diseases, including a burdened obstetric and gynecological anamnesis.

*Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, pregnancy, risk factors, physiological changes, system of hemostasis.*

# ИНСУЛЬТ У БЕРЕМЕННЫХ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Ш.Б. Хасанова, Д.Б. Асранкулова, О.Б. Наджмитдинов  
Андижанский государственный медицинский институт

## Аннотация

Цель – выявить факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у беременных женщин. Проведен анализ факторов риска развития инсульта: гинекологический и аллергический анамнез, курение и прием контрацептивных средств до беременности, наличие хронических заболеваний, показатели системы гемостаза и липидного спектра, полиморфизм генов тромбофилии. Результаты. Выявлено преобладание ишемического инсульта над геморрагическим, что составило 77,4% и 22,6% соответственно. В 93,5% случаях инсульт возник во время беременности, из них в 79,3% случаях — в III триместре гестации. У беременных женщин, перенесших инсульт, статистически достоверными факторами риска являются: курение, прием контрацептивных средств, наличие хронических заболеваний, в том числе отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, геморрагический инсульт, беременность, факторы риска, физиологические изменения, система гемостаза.

Кўплаб мамлакатларда демографик муаммоларни ечишда аёллар соғлиғини сақлаш соҳасидаги чора-тадбирлар тизими етакчи ўринни эгаллаб келмоқда. Россия Федерациясида ўтказилган статистик таҳлил кўрсатишича, инсульт частотаси дунёда энг юқори бўлиб, 1 йилда 1000-нафар аҳоли сонига ушбу кўрсатқич 3–3,4 ташкил қилади [1]. Ҳомиладорлик пайтида бош миёда қон айланишининг ўткир бузилишининг частотаси ҳақидаги маълумотлар бир ҳил эмас. Турли манбалардаги кўрсатқичлар 100 минг туғишлар ҳисоби учун 1,5 дан 210-гача ўзгариб турадилар [2–5]. Масалан, Америка Қўшма Штатларида- 100 минг туғишлар учун ушбу кўрсатқич— 34,2 ташкил қилади, Буюк Британияда— 100 минг туғишлар учун 1,5 дан Тайвань оролидаги 21,5-гача ўзгариб туради. А.Н. James ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларига кўра, [3], ҳомиладорлик пайтида инсультнинг ҳавфини 3-13 баробарга ошиши қайд этилади. Сўнгги йилларда айрим сурунқали ҳолатларни

(туғма юрак нуқсонлари, аутоиммун бузилишлар) бошқарувини яхшиланганлиги юрак-томир асоратларнинг ҳавфи мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларнинг сонини ошишига олиб келди [6]. Шундай қилиб, ҳомиладорлик билан боғлиқ шифохонада даволанишнинг частотаси ошишини кутиш учун барча асослар мавжуд. Аёл организмида ҳомиладорлик пайтида рўй бераётган ўзгаришлар генетик жиҳатдан дастурланган бўлиб, улар физиологик-мослашув характерга эга. Ўз навбатида, ҳомиладорлик пайтида гиперкоагуляцияга сабабчи бўладиган эстроген ва прогестерон даражаларини ошиши туфайли, мазкур ўзгаришлар ҳомиладорликнинг охирига келиб инсультни ривожланишига ёрдам берадилар. Туғруқдан кейинги даврда прогестерон даражасини кескин пасайиши вазоконстрикцияга олиб келиб ишемиyani ривожланишига мойил қилади. Гипертензияли бузилишлар, семизлик ва юрак ҳасталиклари қўшимча равишда инсульт ҳавфини оширадилар. Юрак ҳасталиклари, диабет, туғруқдан кейинги қон кетишлар каби инсульт ривожланишининг ҳавф омиллари билан ҳомиладор аёлларнинг тобора ўсаётган улуши АҚШ-да ўтказилган бир неча тадқиқотлар орқали намойиш қилинган. Даромадлари юқори бўлган мамлакатларда, шу жумладан, АҚШ-да, ҳомиладор аёллар соғлиғининг ҳолатига салбий таъсир қилувчи омиллар сифатида, семизликка чалинган шахслар сонини ошиши, кўп сонли туғишлар ва аёлнинг ёши қайд этилган. А.Н. James ва ҳаммуаллифларнинг тадқиқотларида кўрсатилганидек, артериал гипертензия билан асоратланган ҳомиладорлик билан аёлларда инсульт ривожланишининг ҳавфи, артериал босими меъёр доирасида бўлган аёллардан кўра, 6-9 баробарга юқори экан. Ҳомиладорлик пайтида инсульт ривожланишининг алоҳида ўзига ҳос омиллари сифатида, ҳомиладорлик ва туғишнинг айрим асоратлари бўлиши мумкин, жумладан, акушерлик қон кетишлар, ҳомила атрофидаги сувлар орқали эмболия, гестознинг оғир шакллари, ва бошқалар [13].

Ишемик шикастни гестоз шароитида ривожланишининг патогенези ҳанузгача охиригача ўрганилмаган бўлиб қолмоқда. Ҳозирги кунда, ёш шахсларда 50 фоиз ҳолатларда ултратовуш диагностика орқали аниқланадиган ва юрак ритмини бузилиши шароитида инсульт ҳавфини жиддий ўсишига олиб келадиган “очиқ овалсимон ойна” (ООО) фаол муҳокама қилиниб келмоқда [14]. Тадқиқотлар маълумотларига кўра, кесарча кесиш инсульт ҳавфининг 3-12 баробарга ошиши билан ассоциацияланади. Муаллифлар [15] гормонал терапия, хусусан гормонал контрацепциядан, ёрдамчи репродуктив технологияларни қўлланилиши ва инсульт ҳавфи ўртасида ўзаро алоқани кўрадилар. Ҳам акушерлик касалликлар, ҳам тромбоемболик ҳолатлардаги тромбофилик ҳолатлари ролини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Тромбофилия, ишемик инсульт ривожланишининг омилларидан бири бўлиб, ишемик инсульти бўлган ёш беморларнинг 5–10%-да учрайди [14]. Аммо, айти пайтда ирсий тромбофилиялар ва ишемик инсульт ўртасидаги ўзаро алоқани йўқлиги ҳақидаги маълумотлар пайдо бўляпти [16]. Аксарият ҳолларда (90% гача) инсульт ҳомиладорликнинг III-чи триместри ва туғруқдан кейинги даврда учрайди [17]. D. Soriano ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларига кўра, инсульт ҳавфи туғруқдан кейин ҳам анча узоқ давр мобайнида юқори даражада сақланиб келади. Ушбу даврларда инсультни ривожланиш юқори ҳавфининг энг аҳтимолли сабаби, бу, гемостаз тизимидаги ўзгаришлар, айтиқса, ўз навбатида туғруқдаги қон йўқотишларни олдини олишга қаратилган гиперкоагуляция ҳисобланганлиги учун, бу нарса гемостаз тизимини узоқ вақт давомида кузатиш ва назорат қилиш заруратини тақозо этади. Шундай қилиб, ҳомиладорлик ва туғруқ пайтида рўй бераётган физиологик ўзгаришлар инсульт ривожланишига мойил қиладилар. Ушбу туфайли эътиборни ҳавфнинг барча омилларига қаратиш лозим. Омилларнинг бириккан таъсирида инсультни ривожланиш ҳавфининг

эҳтимоли кўтарилади. Тадқиқотнинг мақсади— ҳомиладор аёлларда бош мияда қон айланишининг ўткир бузилишининг (БМҚАЎБ) ҳавф омилларини аниқлашдан иборат.

Ҳомиладорлик пайтида ва туғруқдан кейин БМҚАЎБ ҳолатларининг таҳлилида эътиборни ишемик инсультни геморрагик инсультдан устунлик қилаётганлигига қаратилиб, ушбу кўрсатқичлар, тегишлича, 24 (77,4%) ва 7-нафар (22,6%) аёллар сонини ташкил қилди. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, ҳомиладорлик пайтида ИИ ва ГИ частоталари ўзгариб турадилар. Мисол учун С. С. Веал ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларига қараганида [19], ҳомиладор аёлларда ИИ 87% ҳолатларда учраган, Lu Ван ва ҳаммуаллифлар тадқиқотларида эса — 50,7% ҳолатларда. Таҳлил кўрсатишича, 93,5% ҳолатларда инсульт ҳомиладорлик пайтида, 6,4% ҳолатларда эса туғишдан кейин рўй берган. 23-нафар (79,3%) ҳомиладор аёлларда инсульт III-чи триместрда ташҳисланиб, бу кўрсатқич адабиёт маълумотларига мос келиб, бу ерда 90% гача ҳолатларда инсульт ҳомиладорликнинг III-чи триместрида ва туғруқдан кейинги даврда ривожланган. Такроран туққан аёллар сонининг устунлиги алоҳида эътиборга сазовор бўлиб, 21-нафарни (67,7%) ташкил қилди, илк бор туққанларнинг сони эса— 10 (32,3%), такроран туққан аёлларда БМҚАЎБ-ни пайдо бўлишининг муайян ҳавфини кўрсатади. Бу нарса С. В. Акиншина ва ҳаммуаллифларининг маълумотларига тўғри келиб, улар такроран туққан аёлларда инсульт ривожланишининг ҳавфини ўсишини таъқидлайдилар. ИИ ўчоғи жойлашувининг таҳлилида аниқланишича, 19-нафар (79,2%) аёлларда зарарланиш ўчоғи бош мия ўрта артерия бассейнида, 5-нафарида эса (20,8%) вертебробазиляр бассейнда жойлашган. Неврологик мақомда ишемик турдаги БМҚАЎБ-да умуммия ва ўчоқли аломатлар қайд этилган. Ўчоқни бош миянинг катта яримшарларида ривожланишида мушак тонусини кўтарилиши билан

контралатерал парезлар қайд этилган, доминант яримшарлар шикастланганида ушбу аломатларга нутқ бузилишлари қўшилган. Ишемия ўчоғи вертебробазиляр бассейнда жойлашганида, ўчоқли шикастлар мушак тонусининг пасайиши билан кечган. Нейровизуаллаштиришда ИИ пайтида пешона-чакка соҳаларида, бош мия шишидаги ўткир даврда текисланган эгатлар ва бурмалари билан пасайган зичлик ўчоқлари аниқланиб, аксарият кузатувларда бош миянинг ўрталик тузилмаларини силжишлари қайд этилмаган. ГИ сабабларининг таҳлилидан аниқланишича, 4-нафар (57,1%) аёлларда мальформацияларнинг ҳар ҳил турлари, 2-нафарида (28,6%) — аневризмалар, ва 1 ҳолатда (14,3%) преэклампсия сабабчи бўлган. Геморрагик турдаги БМҚАЎБ ривожланишида, ишемик турдаги БМҚАЎБ-дан кўра, умуммия аломатлар ёрқинроқ ифодаланган, ўчоқли, яримшарли ва менингеал аломатлар кузатилган. Нейровизуаллаштиришда ГИ-да, катта яримшарларда қон қуйилишнинг ўткирости даврида перифокал шиш ҳудуди билан юқори зичлик ўчоқлари аниқланиб, бош миянинг ўрталик тузилмаларини аҳамиятсиз силжишлари қайд этилган. Субарахноидал қон қуйилиши туридаги инсультни ривожланишида субарахноидал тешикларда қонни мавжудлиги визуаллашган. Артерия-вена мальформацияларда томир ичидаги контрастлашдан кейин контраст моддаси билан тўлдирилган артерия ва веналар аниқланган. Статистик ишлов бериш натижасида тадқиқот ва қиёслаш гуруҳларининг оғирлашган акушер-гинекологик анамнез белгиси (муддатдан олдин туғиш, аввалги ҳомиладорликда ўз-ўзидан чала туғиш, турли гинекологик касалликлар) бўйича фарқлар ( $p < 0,05$ ) аниқланиб, бу нарса инсультни ривожланиш ҳавфида мазкур омилнинг муҳимлиги ҳақидаги ҳулосага келиш имконини беради.

Кекса ёшдаги инсонларда инсультнинг асосий сабаби атеросклероз ҳисобланади, бироқ, D. Wiebers маълумотларига кўра, тақдирий

инсултга чалинган ҳомиладор аёлларнинг 15–25%-да томирларнинг атеросклеротик шикастланишлари аниқланган [15]. Ҳам Россия, ҳам ҳорижий адабиётларда, охириги йилларда ИИ ривожланишининг ҳавф омили сифатида тромбофилиялар ролини ўрганишга катта қизиқиш ўйғонган [6, 11]. Бз тадқиқ қилаётган гуруҳда беморларнинг маълум қисми тромбозларга бўлган генетик мойиллиги тадқиқ қилинди. Таъқидлаш жоизки, мутациянинг турли шакллари ИИ билан гуруҳда 16-нафар (66,7%) аёлларда, ГИ билан эса – 2-нафар (28,5%) аёлларда аниқланди. Масалан, ИИ билан гуруҳда генларнинг қуйидаги мутациялари аниқланган: 7 нафар аёлларда (43,8%) плазминоген активаторининг ингибитори (PAI-1), улардан гомозиготали шаклда 2-нафариди (28,6%), 6-нафариди (37,5%) гетерозиготали шаклдаги гликопротеин ITG, 5-нафариди (31,3%) гетерозиготали шаклдаги Лейден мутацияси, 2-нафар (12,5%) аёлларда- гетерозиготали шаклда фибриноген генининг мутацияси. G20210A протромбин мутациясининг ҳолатлари аниқланмади. Фолат цикли генларини таҳлилида, 9-нафар (56,3%) аёлларда MTHFR C677 T ген мутацияси аниқланиб, улардан гомозиготали шаклда 3-нафариди (33,3%), 9-нафарда (56,3%) MTRR генининг мутацияси, улардан 2-нафариди (22,2%) гомозиготали шаклда. Субботовская ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларига кўра, [16], гуруҳларни солиштиришда, анамнезида тромбози бўлган беморлар гуруҳида PAI-1 4G/4G гомозиготали вариантнинг улуши 51% ташкил қилиб, ушбу кўрсаткич соғлом инсонлар гуруҳидагидан (4,2%) анча юқори. Nowak Gottl ва ҳаммуаллифларнинг тадқиқотида [17] ишемик инсулт билан 16 ёшгача бўлган болалар тадқиқ қилинганида Лейден мутациясининг частотаси 20% ташкил қилди. Lonneke M. L. ва ҳаммуаллифлар маълумотларига кўра, C677 T MTHFR мутацияси ИИ ривожланишининг юқори ҳавфи билан боғланган, чунки у гипергомоцистеинемияга олиб келади [18].



Мазкур ишда ҳомиладор аёлларда инсултни ривожланишининг ҳавф омилларини аниқлашга ҳаракат қилинди. Инсултдан азоб чеккан ҳомиладор аёлларда статистик жиҳатдан ишончли ҳавф омиллари қуйидагича: тамаки чекиш, контрацепция воситаларини қабул қилиш, сурунқали касалликларнинг мавжудлиги, шу жумладан оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнез. Аммо бошқа омиллар роли ҳам истисно қилиш мумкин эмас, шунинг учун уларнинг ролини ўрганиш, ҳам лаборатор, ҳам бошқа усуллар орқали давом эттирилади. Ҳавф омилларининг бириккан таъсирида инсултни ривожланиш эҳтимолини ошиши шубҳасиз.

#### Фойдаланилган адабиёт:

1. Brand A, Visser ME, Schoonees A, Naude CE. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Aug 10;8(8):CD015207. doi: 10.1002/14651858.CD015207. PMID: 35944931; PMCID: PMC9363242.
2. Boon GJAM, Van Dam LF, Klok FA, Huisman MV. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations. *Expert Rev Hematol.* 2018 Sep;11(9):685-695. doi: 10.1080/17474086.2018.1502082. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30016119.
3. Cauldwell M, Rudd A, Nelson-Piercy C. Management of stroke and pregnancy. *Eur Stroke J.* 2018 Sep;3(3):227-236. doi: 10.1177/2396987318769547. Epub 2018 Apr 12. PMID: 31008353; PMCID: PMC6453206.
4. Elgendy IY, Bukhari S, Barakat AF, Pepine CJ, Lindley KJ, Miller EC; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Maternal Stroke: A Call for Action. *Circulation.* 2021 Feb 16;143(7):727-738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051460. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33587666; PMCID: PMC8049095.
5. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. 2001 Feb 27 [updated 2018 Nov 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301411.
6. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, Kirk C, Foster E, Abdelhamid AS. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 19;5(5):CD011737. doi:



- 10.1002/14651858.CD011737.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 21;8:CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.pub3. PMID: 32428300; PMCID: PMC7388853.
7. Katsafanas C, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Neurobiol Dis.* 2022 Jul;169:105735. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105735. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35477033.
  8. Kozberg MG, Camargo EC. Management of Maternal Stroke and Mitigating Risk. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Nov 21;21(11):72. doi: 10.1007/s11936-019-0770-z. PMID: 31754878.
  9. Liew BS, Ghani AA, You X. Stroke in pregnancy. *Med J Malaysia.* 2019 Jun;74(3):246-249. PMID: 31256185.
  10. Manikinda J, Kaul S. Stroke Around Pregnancy; Protection and Prevention! *Ann Indian Acad Neurol.* 2023 Sep-Oct;26(5):631-637. doi: 10.4103/aian.aian\_492\_23. Epub 2023 Oct 9. PMID: 38022451; PMCID: PMC10666856.
  11. Miller EC. Maternal Stroke Associated With Pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2022 Feb 1;28(1):93-121. doi: 10.1212/CON.0000000000001078. PMID: 35133313; PMCID: PMC10101187.
  12. Miller EC, Leffert L. Stroke in Pregnancy: A Focused Update. *Anesth Analg.* 2020 Apr;130(4):1085-1096. doi: 10.1213/ANE.0000000000004203. PMID: 31124843; PMCID: PMC7035913.
  13. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Feb;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 May;39(5):e158. doi: 10.1161/ATV.0000000000000081. PMID: 30580575.
  14. Opaskar A, Massaquoi R, Sila C. Stroke in pregnancy. *Handb Clin Neurol.* 2021;177:283-293. doi: 10.1016/B978-0-12-819814-8.00032-9. PMID: 33632448.
  15. Saldana S, Breslin J 2nd, Hanify J, Heierman T, Larizadeh K, Sanchez M, Phipps W. Comparison of Clevidipine and Nicardipine for Acute Blood Pressure Reduction in Hemorrhagic Stroke. *Neurocrit Care.* 2022 Jun;36(3):983-992. doi: 10.1007/s12028-021-01407-w. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34904214.

16. Sanders BD, Davis MG, Holley SL, Phillippi JC. Pregnancy-Associated Stroke. *J Midwifery Womens Health*. 2018 Jan;63(1):23-32. doi: 10.1111/jmwh.12720. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369478; PMCID: PMC7608605.
17. Steinberg AE, Srinivasan V. Emergency department management of stroke in pregnant and postpartum patients. *Emerg Med Pract*. 2023 Dec 15;25(Suppl 12):1-37. PMID: 38085603.
18. Uy CE, Gosselin-Lefebvre S, Book AM, Field TS. Reperfusion Therapy for Acute Stroke in Pregnant and Post-Partum Women: A Canadian Survey. *Can J Neurol Sci*. 2021 May;48(3):344-348. doi: 10.1017/cjn.2020.207. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32959754.
19. Zambrano MD, Miller EC. Maternal Stroke: an Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Jun 22;21(9):33. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2. PMID: 31230137; PMCID: PMC6815220.