

УДК 616.36-073.756.8

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.14

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

© Лозбенеv Ф.С., Морозова Т.Г.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Оценить диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии.

Методика. Обследовано 106 пациента с алкогольной болезнью печени (АБП). Среди них 47 (44%) мужчин и 59 (56%) женщин. Средний возраст пациентов $48 \pm 3,7$ лет. Всем пациентам ($n=106$) выполнено диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ), УЗИ органов брюшной полости с клинической эластографией ($n=83$). МСКТ органов брюшной полости с КУ – 63 (34%) больным. Референтным методом была выбрана биопсия печени у 78 (74%) пациентов.

Результаты. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 месяцев. Были установлены количественные показатели: стеатоз – $2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; гепатит – $1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; цирроз – $1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. При сопоставлении результатов качественной оценки ДВИ с данными биохимического анализа крови было установлено, что у пациентов ($n=83$) с синдромами холестаза и цитолиза имелось ограничение диффузии ($r=0,801$), а при неизменных показателях – ограничения диффузии выявлено не было ($r=0,811$). При динамическом наблюдении за пациентами у 77 (73%) отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика на фоне проводимого лечения, что подтверждалось увеличением количественных показателей ДВИ печени в 1,5 раза. У 29 (27%) исследуемых была отмечена отрицательная клинико-лабораторная динамика, что отражалось в снижении ИКД на протяжении всего периода наблюдения. ($r=0,817$).

Заключение. Количественные показатели ДВИ печени при МРТ составляют: при стеатозе – $2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; при гепатите – $1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; при циррозе – $1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,05$). Отмечается высокая корреляционная связь при наличии у пациентов синдромов цитолиза, холестаза в биохимическом анализе крови с ограничением диффузии в паренхиме печени при МРТ ($r=0,801$). При положительной клинико-лабораторной динамике на фоне лечения количественные показатели ДВИ печени увеличиваются ($r=0,884$), при отрицательной – уменьшаются ($r=0,801$).

Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, алкогольная болезнь печени

DIAGNOSTIC VALUE OF THE DIFFUSION-WEIGHTED IMAGE OF THE LIVER IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Lozbenev F.S., Morozova T.G.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the diagnostic value of the diffusion-weighted image of the liver with magnetic resonance imaging.

Methods. 106 patients with alcoholic liver disease (ALD) were examined. Among them, 47 (44%) are men and 59 (56%) are women. The average age of the patients is 48 ± 3.7 years. All patients ($n=106$) underwent diffusion-weighted image (DWI) of the liver with magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound of the abdominal cavity with clinical elastography ($n=83$). MCT of abdominal organs with CE – 63 (34%) patients. Liver biopsy was selected as the reference method in 78 (74%) patients.

Results. The patients were monitored for 9 months. Quantitative indicators were established: steatosis – $2.66 \pm 0.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; hepatitis – $1.75 \pm 0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; cirrhosis – $1.15 \pm 0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. When comparing the results of the qualitative assessment of DWI with the data of biochemical analysis of blood, it was found that patients ($n=83$) with cholestasis and cytolysis syndromes had a diffusion restriction ($r=0.801$),

and with unchanged indicators, there was no diffusion restriction ($r=0.811$) During dynamic monitoring of patients, 77 (73%) showed positive clinical and laboratory dynamics during treatment, which was confirmed by an increase in the quantitative parameters of liver DWI by 1.5 times. In 29 (27%) cases negative clinical and laboratory dynamics were noted, which was reflected in a decrease in ADC over the entire observation period ($r=0.817$).

Conclusions. Quantitative indicators of DWI of the liver with MRI are: for steatosis – $2.66\pm 0.9\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$; with hepatitis – $1.75\pm 0.6\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$; with cirrhosis – $1.15\pm 0.6\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ ($p<0.05$). There is a high correlation in patients with cytolysis, cholestasis syndromes in biochemical blood test with limited diffusion in the liver parenchyma with MRI ($r=0.801$). With positive clinical and laboratory dynamics during treatment, the quantitative parameters of liver DWI increase ($r=0.884$), while negative parameters decrease ($r=0.801$).

Keywords: diffusion-weighted images, magnetic resonance imaging, alcoholic liver disease

Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) распространенное заболевание большинства развитых стран мира и выявляется у 10-25% мужского населения и несколько реже у женщин [9]. АБП длительно течет бессимптомно или почти малосимптомно, но чем больше повреждена печень, тем меньше дозы алкоголя становятся критичными для пациента, причем пациенты могут страдать любой стадией АБП до цирроза и цирроз-рака включительно [7, 9].

Метаболические нарушения, прямое цитоплазматическое, иммунотоксическое, провоспалительные и фиброгенетические повреждения относятся к механизмам паталогического воздействия этанола на структуру печени, который расщепляется до ацетальдегида [2]. В основе этих нарушений лежит процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) представляющий собой свободнорадикальный цепной процесс, протекающий в биомембранах и липопротеинах крови, который сопровождается ступенчатой окислительной деградацией полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов с образованием свободнорадикальных и молекулярных продуктов, обладающих разнообразными физиологическими и паталогическими эффектами. При перегрузках этанолового окисления возникает оксидативный стресс со вовлечением молекул воды и последующим нарушением диффузии, и запуском первой ступени – метаболической, механизма паталогического воздействия ацетальдегида. Причем зафиксировать клинко-лабораторные изменения на этом этапе не удается [2, 9].

Возможности методов диагностики нарушений печени при АБП направлены на верификацию изменений на провоспалительном и фиброгенетическом этапах, когда в 100% случаев имеются нарушения [7]. Дисбаланс в соотношениях серологических маркеров АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, свидетельствуют о уже имеющимся фиброзном процессе в паренхиме печени или указывают о другой присутствующей патологии. [4] Биопсия печени является «золотым стандартом» в оценке фиброза печени, но это инвазивная и болезненная процедура с риском осложнений [13]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) печени с контрастным усилением (КУ) – информативный метод, но, высокая лучевая нагрузки и риск развития аллергических реакций на введение контрастных веществ делают невозможным проведение исследования для некоторых пациентов, а возможности метода ограничиваются только диагностикой стеатоза и цирроза [3]. Проведении эластографических методов исследования необходимо для уточнения уже имеющегося фиброзного процесса, а при избыточной массе тела, нарушении сердечной деятельности всегда имеется риск получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов [6].

Таким образом первоочередной задачей алгоритма ведения пациентов, с АБП состоит в обнаружении метаболических и гиперфункциональных изменений в паренхиме печени при отсутствии изменений в биохимическом анализе крови. Актуальным для этой группы пациентов является алгоритм исследования, включающий в себя неинвазивную оценку диффузии в паренхиме печени.

Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) – особая методика магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяющая оценивать движение протонов воды в тканях при неизменной и измененной печеночной паренхиме, на этапе метаболических изменений в ее структуре, при оксидативном стрессе, вследствие повышения активности реакции перекисного окисления липидов [5, 10]. Таким образом, ДВИ печени при МРТ может позволить оценить изменения в структуре печени как при поступлении, так и динамическом наблюдении за пациентами.

Целью работы явилась оценка диагностическое значение диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии.

Методика

Было обследовано 106 пациентов, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1». Пациенты проходили обследование и лечение по поводу алкогольной болезнью печени, среди них 47 (44%) мужчин и 59 (56%) женщин в возрасте $48 \pm 3,7$ лет. Структура клинических форм АБП представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов в соответствии с клиническими формами алкогольной болезни печени

Клиническая форма АБП	Общее количество пациентов (n=106)		Возраст (лет)
	Мужчин абс., %	Женщин абс., %	
Стеатоз	12 (11)	20 (19)	48±3,7
Гепатит	16 (15)	19 (18)	
Цирроз:	19 (18)	20 (19)	
класс А по Чайлд-Пью	4 (4)	6 (6)	
класс В по Чайлд-Пью	6 (6)	5 (5)	
класс С по Чайлд-Пью	9 (8)	9 (8)	
Всего	47 (44)	59 (56)	106 (100)

Всем пациентам (n=106) было проведено диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) печени при магнитно-резонансной томографии (МРТ) («Toshiba» Vantage, Titan) 1,5 Тесла. При исследовании пациента положение больного строго на спине с установкой на поверхность брюшной стенки 16-канальной абдоминальной катушки, с акцентом на топографию печени. С целью исключения артефактов при построение взвешенных изображений (ВИ) на эпигастральную область устанавливался датчик дыхательной синхронизации (рис. 1).



Рис. 1. Процедура проведения диффузионно-взвешенного изображения печени при МРТ: а) положение пациента в магнитно-резонансном томографе; б) оснащение процедуры диффузионно-взвешенного изображения печени при МРТ

Было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с клинической эластографией печени 83 (78%) пациентам, с целью оценки структуры паренхимы печени, возможных признаков портальной гипертензии и наличия фиброзного процесса, что особенно было актуально при имеющихся для данной категории пациентов противопоказаний для биопсии. В качестве референтных методов было использовано: МСКТ органов брюшной полости с КУ – 63 (34%) больным; биопсия печени – 78 (74%) пациентам. Все статистические методы основывались на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica, 6.0. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических методов Kendall и Spearman с подтверждением методом множественной линейной регрессии. Проводилось построение ROC-кривой и расчет площади под кривой AUROC, что определяло диагностическую и прогностическую значимость ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП.

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 9 мес. На основании данных анамнеза результатов теста CAGE клинико-лабораторных данных устанавливался предварительный клинический диагноз. На втором этапе проводилось УЗИ печени с клинической эластографией. На третьем этапе диагностического алгоритма проводилась МРТ печени с получением T2 (время поперечной релаксации), T1 (время продольной релаксации) взвешенные изображения (ВИ) печени, с целью четкого сопоставления визуальной картины. На четвертом этапе проводился режим ДВИ печени (b-фактор 100/600/1000) с оценкой количественных (измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и качественных (черное картирование – нет ограничения диффузии, белое – есть ограничение диффузии) критериев. Диффузионно-взвешенное последовательности оценивались только в аксиальном позиционировании с целью сопоставления T2 и T1 ВИ. На пятом этапе при помощи постпроцессинговой программы топографически картировалась печень после чего проводился анализ количественных и качественных критериев для каждой клинической формы АБП. Сопоставление результатов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сопоставление результатов T2 взвешенных изображений, диффузионно-взвешенных изображений печени при МРТ у пациентов с АБП (n=106)

Клиническая форма АБП	T2 взвешенное изображение	МРТ печени			Гистологическое исследование печени (n=78)*
		Количественная характеристика (ИКД)	ДВИ*		
			Качественная характеристика (ограничение диффузии)		
		Да	Нет		
Стеатоз (n=32)	Изоинтенсивный сигнал	$2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	n=19	n=13	жировая инфильтрация
Гепатит (n=35)	Гиперинтенсивный сигнал	$1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	n=23	n=12	жировая инфильтрация + фиброз
Цирроз (n=39)	Гипоинтенсивный сигнал	$1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	n=28	n=11	выраженный фиброз

Примечание: * – $p < 0,05$

Необходимость оценки T2 ВИ печени при МРТ заключалась в том, что в сравнении с T1 ВИ первая последовательность чувствительна к оценке воспалительной инфильтрации отёка, тогда как T1 ВИ только к жировому гепатозу [1].

Следует отметить, что при сопоставлении результатов качественной оценки ДВИ с данными биохимического анализа крови было установлено, что у пациентов (n=83) с синдромами холестаза и цитолиза имелось ограничение диффузии ($r=0,801$), а при неизменных показателях – ограничения диффузии выявлено не было ($r=0,811$).

При динамическом наблюдении за пациентами у 77 (73%) отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика на фоне проводимого лечения, что подтверждалось увеличением количественных показателей ДВИ печени в 1,5 раза (рис. 2).

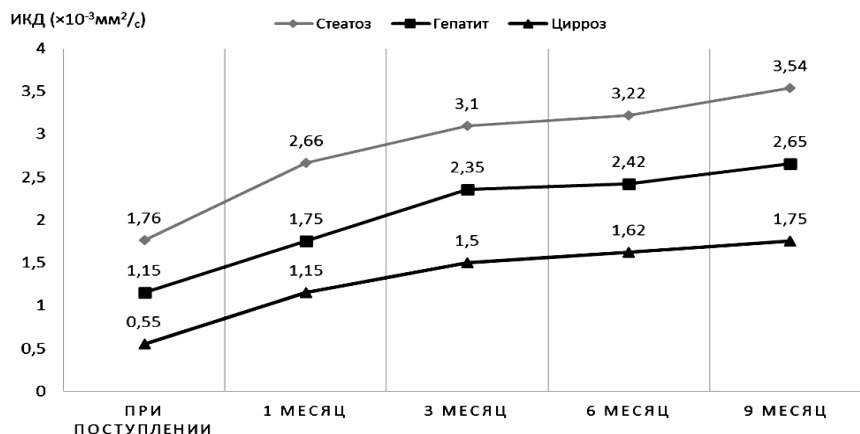


Рис. 2. Результаты динамического наблюдения за пациентами по данным показателей ДВИ печени при положительной динамике (n=77) ($r=0,884$)

У 29 (27%) исследуемых была отмечена отрицательная клиничко-лабораторная динамика, что отражалось в снижении ИКД на протяжении всего периода наблюдения ($r=0,817$), (рис. 3).

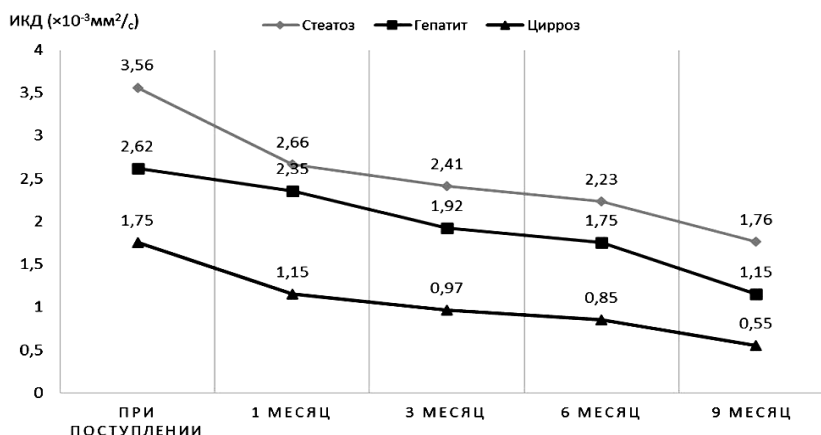


Рис. 3. Результаты динамического наблюдения за пациентами по данным показателей ДВИ печени при отрицательной динамике ($n=29$), ($r=0,817$)

В современных источниках литературы нет указаний о возможностях ДВИ печени при МРТ для пациентов с АБП. В новейших диагностических алгоритмах по верификации АБП у пациентов основной акцент делается на изучение результатов психоневрологического статуса пациента, результатов тестирования, лабораторных показателях. Основная диагностика связана с проведением биопсии печени. Биопсия печени являясь инвазивной процедурой имеет противопоказания для пациентов с циррозами, при нарушении режима абстиненции, изменениях со стороны свертывающей системы крови. Развитие высокотехнологических методов исследования способствует активному внедрению в максимальное количество нозологических форм минимизируя инвазивные вмешательства.

Согласно работам Э.Н. Шелкопляса (2013), Bruegel M., Holzapfel K., Gaa J. et al. (2008), Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M. et al. (1999) высокая диагностическая и прогностическая значимость ДВИ печени отмечена только для очаговой патологии, при чем оценка результата возможна только по количественной оценке (ИКД, $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). Ни в одной из работ авторов нет указаний о возможностях ДВИ печени при МРТ при ее диффузной патологии требующей комплексного подхода, а значит не только количественной но и качественной характеристик, необходимость чего была раскрыта в нашей работе.

Как отмечают в своей работе Min Ki Shin и соавт. (2019) ДВИ печени при МРТ обладает высокой чувствительностью (98%), специфичностью (93%) и точностью (95%) для пациентов с диффузными заболеваниями печени. Но авторы ограничиваются использованием только количественной характеристики ДВИ печени, нет указаний на диагностическую и прогностическую значимость при алкогольной, неалкогольной, вирусной этиологиях. Нет четких корреляционных показателей с результатами лабораторных методов исследования являющихся одной из важных ступеней ведения всех больных с диффузными заболеваниями печени, но только с количественной оценкой без указаний на нозологическую форму. В Нашей работе имеются данные ДВИ печени при сопоставлении с лабораторными показателями, что позволило проводить динамическое наблюдение за пациентами, а в дальнейшем прогнозировать течение АБП.

Заключение

Таким образом при АБП количественные показатели ДВИ печени при МРТ составляют: при стеатозе – $2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; при гепатите – $1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$; при циррозе – $1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($p < 0,05$). Отмечается высокая корреляционная связь при наличии у пациентов синдромов цитолиза, холестаза в биохимическом анализе крови с ограничением диффузии в паренхиме печени при МРТ ($r=0,801$). При положительной клиничко-лабораторной динамике на фоне лечения количественные показатели ДВИ печени увеличиваются ($r=0,884$), при отрицательной – уменьшаются ($r=0,801$).

Литература (references)

1. Багненко С.С., Труфанов Г.Е. МРТ-диагностика очаговых заболеваний печени – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 128 с. [Bagnenko S.S., Trufanov G.E. *MRT-diagnostika ochagovyh zabolevanij pecheni*. MRI diagnosis of focal liver diseases – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 128 p. (in Russian)]
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., Франк Г.М. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах М.: Наука, 1972. – 252 с. [Vladimirov YU.A., Archakov A.I., Frank G.M. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah*. Lipid peroxidation in biological membranes – Moscow: Science, 1972. – 252 p. (in Russian)]
3. Китаев В.М., Китаев С.В. Компьютерная томография в гастроэнтерологии: руководство для врачей – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 200 с. [Kitaev V.M., Kitaev S.V. *Komp'yuternaya tomografiya v gastroenterologii: rukovodstvo dlya vrachej – 2-e izd.* Computed tomography in gastroenterology: a guide for physicians. 2nd ed – Moscow: MEDpress-inform, 2019. – 200 p. (in Russian)]
4. Кролевец, Т.С. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2018. – 22 с. [Krolevec, T.S. *Kliniko-laboratornye markery prognozirovaniya fibroza pecheni u lic s nealkogol'noj zhirovoj boleznyu pecheni (kand. dis.)*. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Omsk, 2018. – 22 p. (in Russian)]
5. Ломовцева К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифических контрастных средств: Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2019. – 140 с. [Lomovceva K.H. *Differencial'naya diagnostika obrazovanij pecheni solidnoj struktury: rol' diffuzionno-vzveshennyh izobrazhenij i gepatospecificheskikh kontrastnyh sredstv: (kand. dis.)*. Differential diagnosis of a solid liver structure: the role of diffusion-weighted images and hepatospecific contrast agents (Candidate Thesis) – Saint-Petersburg, 2019. – 140 p. (in Russian)]
6. Патлусов Е.П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивных методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: Дис ... канд. мед. наук. – М., 2018. – 185 с. [Patlusov E.P. *Klinicheskaya i prognosticheskaya ocenka invazivnoj i neinvazivnyh metodik diagnostiki fibroza pecheni u bol'nyh hronicheskim gepatitom C (doctoral dis.)*. Clinical and prognostic assessment of invasive and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C (Doctoral Thesis). – Moscow, 2018. – 185 p. (in Russian)]
7. Фишбах Ф., Фишбах К. МРТ печени: диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения. (пер. с нем.) / Под ред. В.Т. Ивашкина, К.Б. Пузакова. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 253 с. [Fishbah F., Fishbah K. *MRT pecheni: diagnostika, differencial'naya diagnostika, principy lecheniya. (per. s nem.) / Pod red. V.T. Ivashkina, K.B. Puzakova.* – Moscow: MEDpress-inform, 2018. – 253 p. (in Russian)]
8. Шелкоплас Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени // Радиология-Практика. – Москва, 2013. №1. С. 46-53. [Shelkoplyas E.N. *Nekotorye aspekty diffuzionno-vzveshennoj magnitno-rezonansnoj tomografii pri ochagovyh porazheniyah pecheni radiologiya-praktika*. Some aspects of diffusion weighted magnetic resonance imaging of focal liver lesions – Moscow, 2013. P. 46-53. (in Russian)]
9. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей М.Ф. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания (пер. с англ.) / Под ред. Н. А. Мухина [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 476 с. [Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrej M.F. *Alkogol'nye, lekarstvennye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya (per. s angl.) / Pod red. N. A. Muhina [i dr.]*. Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases / Ed. N.A. Muhin – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – 476 p. (in Russian)]
10. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // J Hepatology. – 2014. – V.60, N1. – P. 69-77.
11. Bruegel, M., Holzapfel, K., Gaa, J. et al. (2008) Characterization of Focal Liver Lesions by ADC Measurements Using a Respiratory Triggered Diffusion-Weighted Single-Shot Echo-Planar MR Imaging Technique // European Radiology, 2008. – N18. – P. 477-485
12. Kim T., Murakami T., Takahashi S., Hori M. et al. Diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging for liver disease // AJR. 1999. – V.173. – P. 393-398
13. Min Ki Shin, Ji Soo Song et al. Liver Fibrosis Assessment with Diffusion-Weighted Imaging: Value of Liver Apparent Diffusion Coefficient Normalization Using the Spleen as a Reference Organ // Imaging-Histopathology Correlation – «Diagnostics». – 2019. – N9. – P. 107.

Информация об авторах

Лозбенев Федор Сергеевич – аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного университета Минздрава России. E-mail: lozfes@gmail.com

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.