

Нужна ли видеокапсульная эндоскопия для диагностики целиакии?

А.И. ПАРФЕНОВ¹, А.О. АКОПОВА¹, П.Л. ШЕРБАКОВ², О.М. МИХЕЕВА¹, Р.Б. ГУДКОВА¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Уточнить показания к проведению видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) у больных целиакией.

Материалы и методы. В исследование включено 10 больных целиакией (6 женщин, 4 мужчины) в возрасте от 22 до 69 лет. Средний возраст составил 42,4±17,5 года. Диагноз целиакии установлен на основании гистологического исследования слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки и определения антител к диамирированному пептиду глиадина и к тканевой трансглутаминазе. У трех больных целиакия диагностирована впервые, у остальных – в сроки от 3 мес до 2 лет. ВКЭ выполняли с помощью систем GivenImaging (Yokneam, Израиль), Olympus (Япония), полученные данные анализировали с использованием Rapid[®] Reader (версия 7.0). Результаты эндоскопии сравнивали с данными 78 обследованных нами пациентов, у которых показатели соответствовали нормальным критериям ВКЭ.

Результаты. У всех больных целиакией выявлены характерные эндоскопические маркеры атрофии СО тонкой кишки: гребешковость, нодулярность, уменьшение высоты и количества складок. Обращала на себя внимание мозаичность поражения в виде «полей атрофии» на фоне малоизмененной СО. У 4 пациентов обнаружены эрозивно-язвенные поражения тонкой кишки.

Заключение. Показаниями для назначения ВКЭ у больных целиакией являются отсутствие ответа на лечение, основу которого составляет строгая приверженность аглутеновой диете, предположение об эрозивно-язвенном поражении СО тонкой кишки и рефрактерная форма заболевания. ВКЭ дает возможность установить протяженность атрофии СО тонкой кишки, что позволяет использовать ее для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: видеокапсульная эндоскопия, протяженность поражения слизистой оболочки тонкой кишки, целиакия.

Is it necessary to use capsular endoscopy to diagnose celiac disease?

A.I. PARFENOV¹, A.O. AKOPOVA¹, P.L. SHCHERBAKOV², O.M. MIKHEEVA¹, R.B. GUDKOVA¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Scientific and Research Institute of Physical-Chemical Medicine FMBA of Russia, Moscow, Russia

Aim. To clarify the indications for capsular endoscopy (CE) in patients with celiac disease.

Materials and methods. The study included 10 patients with celiac disease (6 women, 4 men) aged 22 to 69 years. The median age was 42.4±17.5 years. The diagnosis of celiac disease established on the basis of histological examination of the mucous membrane (MM) of the duodenum and detection of antibodies to diaminononane peptide gliadin and to tissue transglutaminase. In three patients celiac disease was diagnosed for the first time, in others – in terms of 3 months to 2 years. CE was performed using a Given Imaging systems (Yokneam, Israel), Olympus (Japan), the obtained data were analyzed using Rapid[®] Reader (version 7.0). The results of the endoscopy were compared with the data of 78 patients examined by us, in which the indicators conformed to the normal CE criteria.

Results. All patients with celiac disease showed characteristic endoscopic markers of atrophy from the small intestine: scallop, nodularity, decrease in height and number of folds. Paid attention to the mosaic of defeat in the form of "atrophy fields" against a background of slightly modified MM. Erosive-ulcerative lesions of the small intestine were found in 4 patients.

Conclusion. Indications for the appointment of CE in patients with celiac disease is the lack of response to treatment, which is based on strict adherence to gluten-free diet, the assumption of erosive and ulcerative lesions MM of the small intestine and refractory form of the disease. CE makes it possible to establish the extent of atrophy from the small intestine, which allows you to use it to evaluate the effectiveness of treatment.

Keywords: video-capsule endoscopy, extent of lesion of small intestine mucosa, celiac disease.

АГД – аглутеновая диета

АТДПГ – антитела к диамирированному пептиду глиадина

АТтПГ – антитела к тканевой трансглутаминазе

ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия

ДПК – двенадцатиперстная кишка

МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты

ПК – подвздошная кишка

СНВ – синдром нарушенного всасывания

СО – слизистая оболочка

ТК – тощая кишка

ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

Согласно Всероссийскому консенсусу по диагностике и лечению целиакии, алгоритм диагностики основывается на оценке клинических проявлений, результатах серологического, эндоскопического и морфологического исследований [1]. При этом ключевая роль принадлежит гистологическому исследованию слизистой оболочки (СО) тонкой кишки, полученной из двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Комплекс морфологических изменений СО тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт. В настоящее время для патоморфологической диагностики используется гистологическая классификация М. Marsh, модифицированная G.Oberhuber (1999). Она и включает в себя 5 типов повреждений СО тонкой кишки (табл. 1).

К статье А.И. Парфенова и соавт. «Нужна ли видеокапсульная эндоскопия для диагностики целиакии?»

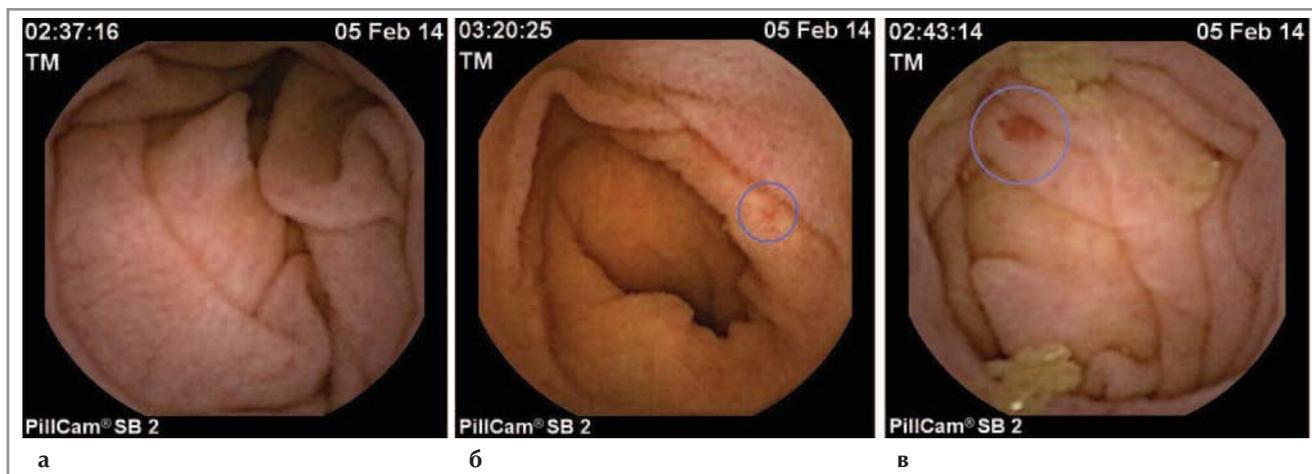


Рис. 1. ВКЭ больной №7. а-в – эрозии тощей кишки на фоне атрофии СО.

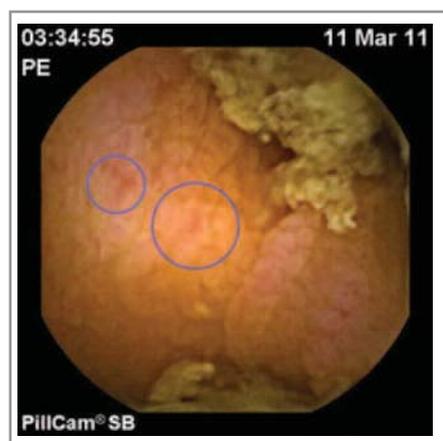


Рис. 2. ВКЭ больной №9. Атрофия СО ТК, гиперпластические разрастания за счет расширения лимфатических сосудов, единичные эрозии.

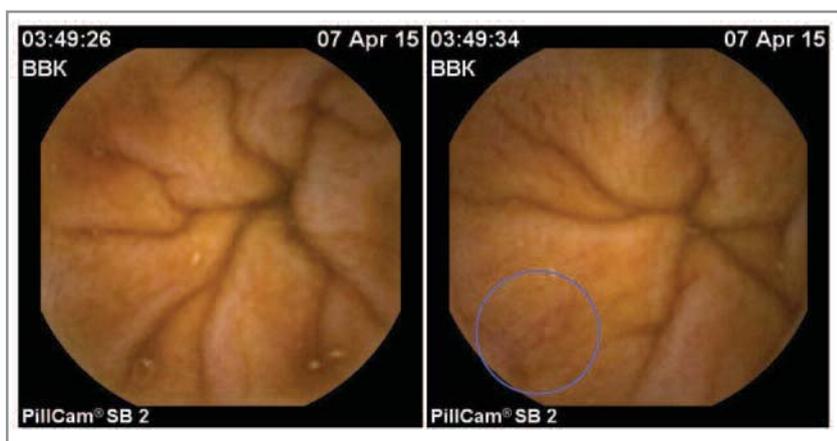


Рис. 3. ВКЭ больной №10. Отек, утолщение складок и эрозия ПК.

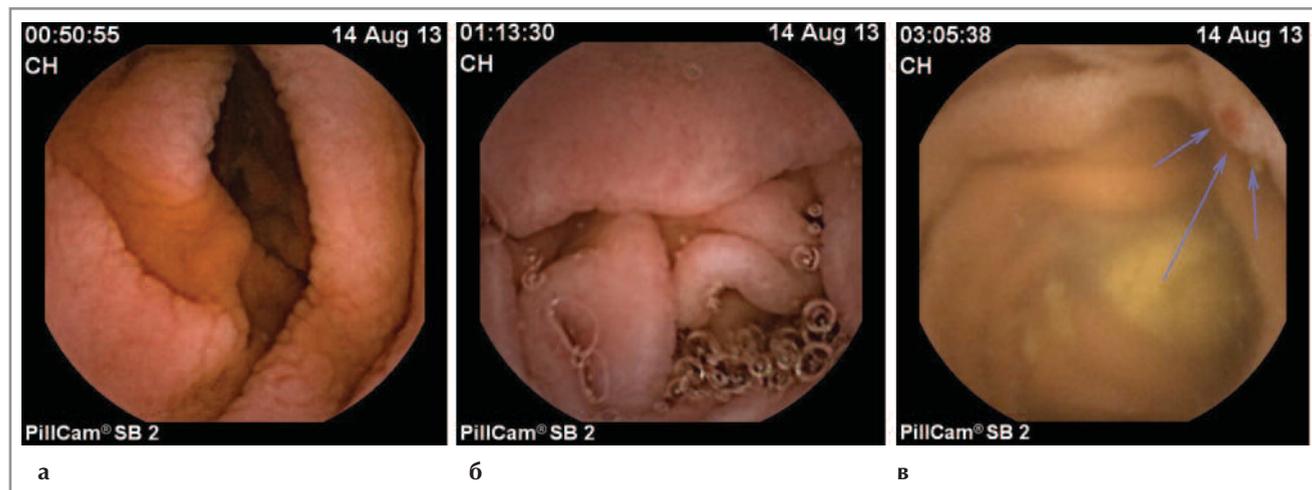


Рис. 4. ВКЭ больной №8. а-в – атрофия СО ТК с отечными утолщенными складками, выраженной поперечной исчерченностью, язва ПК.

К статье *Б.Д. Чальцева и соавт.* «Множественная кальцифицирующая апоневротическая фиброма: описание клинического случая и обзор литературы»

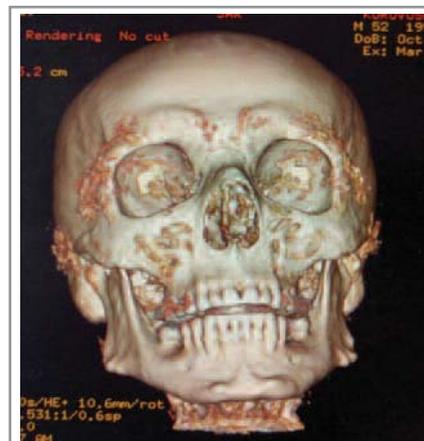
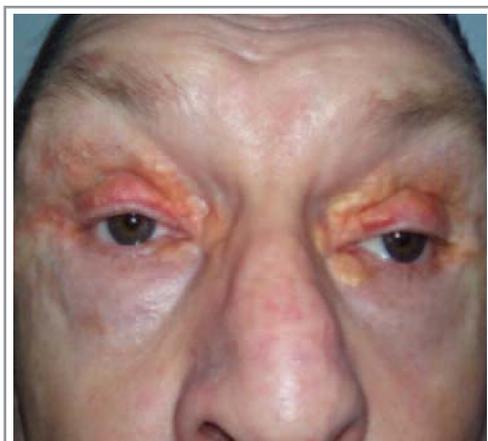


Рис. 1. Внешний вид пациента.

Рис. 2. МСКТ правого коленного сустава.

Рис. 3. МСКТ черепа.

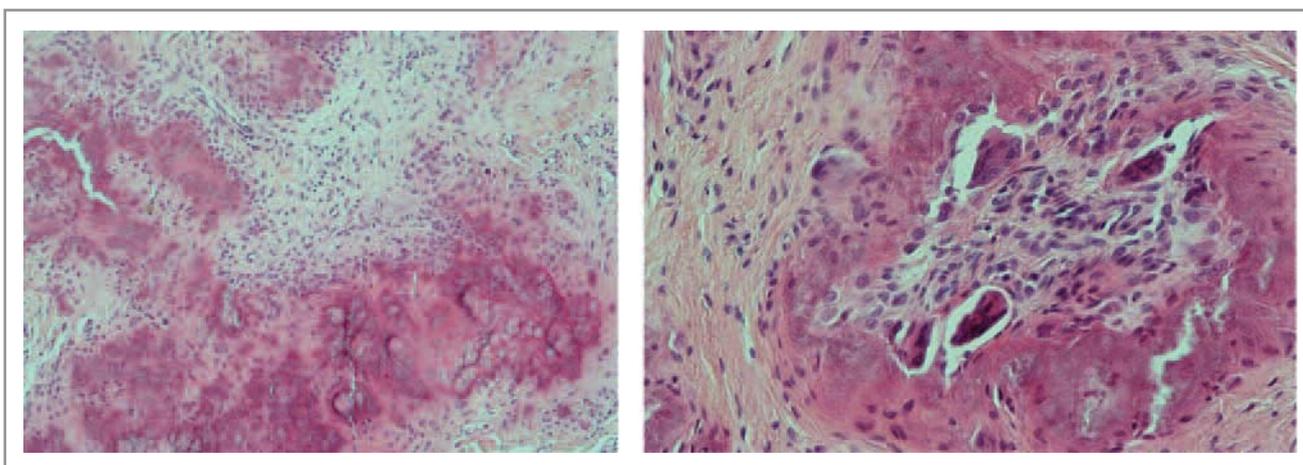


Рис. 4. Микроскопия образований области века и левого локтя, подчелюстной слюнной железы.

Таблица 1. Гистологическая классификация целиакии Marsh–Oberhuber

Структура СО тонкой кишки	Типы повреждения СО тонкой кишки					
	0	I	II	IIIА	IIIВ	IIIС
МЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсинки	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

При целиакии наиболее уязвимы для повреждения иммунным воспалением проксимальные отделы тонкой кишки, т. е. ДПК и проксимальные отделы тощей кишки (ТК). Поэтому для установления диагноза достаточно выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и получить 4–5 биоптатов СО ДПК. Множественная биопсия повышает точность морфологической оценки и вероятность правильной диагностики. При подозрении на бессимптомную целиакию биопсию СО ДПК следует выполнять пациентам с положительными титрами антител к тканевой трансглутаминазе (АТтТГ) и к диамирированному пептиду глиадина (АТДПГ).

Многообразие клинической картины целиакии объясняется протяженностью и глубиной патологических изменений СО тонкой кишки (в частности, атрофией ворсинок) и выраженностью иммунного ответа на глиадин. У больных нелеченой целиакией повреждение СО тонкой кишки проявляется не только атрофией ворсинок, но и нарушениями барьерной функции тонкой кишки вплоть до эрозивных и язвенных дефектов. Ответ на эти вопросы можно получить с помощью видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) тонкой кишки. Это исследование позволяет достаточно четко оценить тонкую кишку. В условиях, приближающихся к физиологическим, можно видеть ворсинки или их отсутствие, что для диагностики целиакии имеет важное значение, так как в какой-то мере дублирует микроскопию СО тонкой кишки [2, 3].

ВКЭ дает возможность получить информацию о протяженности поражения тонкой кишки у больных целиакией. Ответ на этот вопрос также имеет значение, поскольку степень тяжести синдрома нарушенного всасывания (СНВ) не всегда соответствует степени атрофии ворсинок, наблюдаемой при ВКЭ [4–6]. У большинства больных признаки атрофии (мозаичность, поперечная исчерченность, гребешковость) выявлялись в проксимальном отделе ДПК. В ТК они менее выражены и часто сочетались с участками внешне не измененной СО. Мозаичность поражения СО тонкой кишки может быть причиной ложноотрицательных результатов при гистологическом исследовании [7–9].

Язвенное поражение ТК, как правило, ассоциируется с рефрактерной целиакией и с высоким риском развития Т-клеточных лимфом, поэтому ВКЭ может играть определенную роль в обследовании этих пациентов [10–13].

Таким образом, показаниями к выполнению ВКЭ при целиакии являются рефрактерное течение с высокой веро-

ятностью выявления лимфомы и других злокачественных опухолей [14, 15], отказ пациента от выполнения ЭГДС с биопсией или наличие противопоказаний к ним. Остаются неясными вопросы, связанные с влиянием протяженности поражения СО тонкой кишки на клинические проявления целиакии.

Цель нашего исследования – уточнить показания к проведению ВКЭ у больных целиакией, основанные на сопоставлении с особенностями клинической картины.

Материалы и методы

В исследование включено 10 больных целиакией в возрасте от 22 до 69 лет, из них 6 женщин. Средний возраст – 42,4±17,5 года. Диагноз установлен на основании гистологического исследования СО ДПК и определения АТДПГ и АТтТГ. У трех больных целиакия диагностирована впервые, у остальных – в сроки от 3 мес до 2 лет. Показаниями для ВКЭ у 8 больных служили сохраняющиеся симптомы заболевания на фоне соблюдения аглутеновой диеты (АГД), у двоих она проводилась для исключения лимфомы тонкой кишки.

ВКЭ выполняли с помощью систем GivenImaging (Yokneam, Израиль), Olympus (Япония). После окончания исследования полученные данные анализировали с использованием Rapid® Reader (версия 7.0). Кроме того, результаты сравнивали с данными обследованных нами 108 пациентов, у 36 из которых эндоскопическая картина ВКЭ соответствовала нормальным критериям.

Результаты и обсуждение

Клиническая, эндоскопическая и патогистологическая характеристика больных отражена в табл. 2. У 6 больных наблюдалась малосимптомная форма целиакии, характеризующаяся рецидивирующей диареей, у двух – типичная форма, у двух – рефрактерная.

У больных №5, 6, 8, с впервые выявленной целиакией, установлены разной степени выраженности эндоскопические признаки атрофии СО тонкой кишки: уменьшение высоты и гребешковость складок, неравномерность (мозаичность) поражения, изменение рельефа (нодулярность и сглаженность). Эти изменения у всех наиболее отчетливо проявлялись в ДПК.

У больных №7, 8, 9, 10 атрофия распространялась до дистального отдела подвздошной кишки (ПК), а в ТК обнаружены эрозии (рис. 1–3, см. на цветной вклейке) и язва (рис. 4, см. на цветной вклейке). У трех из них (№7, 8, 9) клиническая картина отличалась тяжелым течением, сопровождающимся СНВ (двое больных с рефрактерной формой, один пациент с типичной формой). У больной

Сведения об авторах:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова

Шербаков Петр Леонидович – д.м.н., проф., зам. ген. директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА, гл. врач Клинической больницы №123 ФНКЦ ФХМ ФМБА

Михеева Ольга Михайловна – д.м.н., проф., зав. отд.-нием диагностики и общей терапии МКНЦ им. А.С. Логинова

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований МКНЦ им. А.С. Логинова

Контактная информация:

Акопова Анна Олеговна – м.н.с. отд.-ния диагностики и общей терапии МКНЦ им. А.С. Логинова; e-mail: anna.akopova@mail.ru

Таблица 2. Характеристика больных целиакией

№	Пол (М/Ж) возраст (годы)	Давность постановки диагноза	Клиническая форма целиакии	Степень тяжести СНВ	Характеристика СО тонкой кишки при ВКЭ			Стадия атрофии ворсин СО ДПК по M.N. March
					ДПК	ТК	ПК	
1	Ж, 65	2 года	Типичная	0	Атрофия	Норма	Норма	ШВ
2	М, 24	5 мес	Малосимптомная	0	«	Атрофия	«	ШС
3	М, 35	3 мес	«	0	«	«	«	ШС
4	М, 24	5 мес	«	0	«	«	«	ШВ
5	Ж, 30	Впервые	«	0	«	«	«	ШВ
6	Ж, 40	«	«	0	«	«	«	ШС
7	Ж, 60	8 мес	Рефрактерная	3-я	«	Атрофия, эрозии	Атрофия	ШС
8	М, 51	Впервые	Типичная	3-я	«	Атрофия, эрозии, язва	Атрофия до нижней трети	ШС
9	Ж, 26	4 мес	Рефрактерная	3-я	«	Атрофия, эрозии	Атрофия	ШС
10	Ж, 69	7 мес	Малосимптомная	0	«	Атрофия	Атрофия до нижней трети. Эрозии	ШС

№10, несмотря на атрофию всех отделов ТК и наличие эрозий в ПК, клиническая картина была малосимптомной и в дальнейшем, по мере соблюдения АГД, стала менее выраженной. Наличие эрозий в ПК можно было объяснить длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу сопутствующего заболевания – ревматоидного артрита.

У больной №1 с типичной формой целиакии клиническая симптоматика возобновилась вследствие несоблюдения АГД, что подтверждено повышенными уровнями АТТГ и АТДПГ.

У больных №2, 3, 4 с малосимптомной целиакией, с постепенно наступающей ремиссией на фоне 3 и 5 мес соблюдения АГД, атрофия СО ДПК распространялась и на проксимальные отделы ТК.

Сопоставление симптомов с гистологическими изменениями ДПК показало, что степень атрофии ворсинок не оказывала существенного влияния на клиническую картину целиакии. У 7 больных гистологическая картина соответствовала стадии ШС, у трех – стадии ШВ.

Как показало наше исследование, выполнение ВКЭ больным целиакией дает возможность оценить протяженность атрофических изменений СО и выявить эрозии и язвы тонкой кишки. Эти данные, недоступные для традиционных методов исследования тонкой кишки, являются безусловно полезными для более развернутой диагностики целиакии. Вместе с тем полученные сведения позволяют обсудить некоторые вопросы.

Исходя из современных представлений о патогенезе целиакии, иммунную воспалительную реакцию СОТК вызывает пептид-33, образующийся при гидролизе глиадина [16]. Следовательно, логично предполагать, что пик аутоиммунного повреждения должен находиться в месте сосредоточения продуктов гидролиза глиадина, в том числе и пептида-33, т. е. в ДПК и ТК, что соответствует нашим данным и данным других исследователей, согласно которым атрофия ворсинок начинается уже в ДПК и уменьшается по мере удаления от нее [4, 6]. Этим обстоятельством

можно объяснить как проксимодистальный градиент функциональной активности тонкой кишки при ее поражении, так и возможность мозаичного (неравномерного) распределения зон атрофии тонкой кишки на ее протяжении.

Полученные нами данные дают возможность убедиться в том, что клиническая симптоматика не всегда совпадает с протяженностью поражения СОТК. Так, у наших больных с поражением ДПК и ТК клинические симптомы мальабсорбции оказались менее выраженными, чем у больной с поражением только ДПК. Как мы показали в недавно опубликованных материалах, у большинства больных целиакией остается сниженной активность мембранных ферментов в СО ДПК. В результате у большинства больных нарушения функции кишечника сохраняются даже при строгом соблюдении АГД [16].

Отсутствие взаимосвязи между клинической картиной целиакии и протяженностью вовлечения в патологический процесс тонкой кишки может быть следствием неравномерного (мозаичного) ее поражения. В тех случаях, когда при выполнении ВКЭ не удается выявить связь между тяжестью симптомов целиакии и протяженностью поражения СО, необходимо искать другие возможные причины мальабсорбции, например лимфому, микроскопический колит [18] и др.

Чем обусловлена неравномерность поражения ТК и ПК, и почему появляются мозаичные картины? Участки разной протяженности внешне не измененной СО, чередующиеся с явно атрофированными полями, дают основание предполагать различную по времени продолжительность пребывания химуса, содержащего пептид-33, в петлях тонкой кишки. Возможно, имеет значение и неодинаковая способность к восстановлению СО под влиянием АГД.

Таким образом, полученные с помощью ВКЭ сведения об особенностях повреждения СО тонкой кишки у больных целиакией подтверждают высказываемое нами предположение о целесообразности применения энтеропротекторов, в частности, ребамипида и пробиотиков, для более полного восстановления структуры и функции СО тонкой кишки [19].

Заключение

Показаниями для назначения ВКЭ у больных целиакией являются отсутствие ответа на лечение, основу которого составляет строгая приверженность АГД, предположение об эрозивно-язвенном поражении СО тонкой кишки и

рефрактерная форма заболевания. ВКЭ дает возможность установить протяженность атрофических изменений СО тонкой кишки, что позволяет использовать ее для оценки эффективности лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(3):94-107 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
2. Ciaccio EJ, Lewis SK, Bhagat G, Green PH. Coeliac disease and the videocapsule: what have we learned till now. *Ann Transl Med*. 2017 May;5(9):197. doi: 10.21037/atm.2017.05.06
3. Parzanese I, Qehajaj D, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27
4. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Char-ton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352-76. doi: 10.1055/s-0034-1391855
5. Rondonotti E, Spada C, Cave D, Pennazio M, Riccioni ME, De Vitis I, Schneider D, Sprujevnik T, Villa F, Langelier J, et al. Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1624-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01238.x
6. Murray JA, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:186-93. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.012
7. Lidums I, Cummins AG, Teo E. The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology. *Dig Dis Sci*. 2011;56:499-505. doi: 10.1007/s10620-010-1290-6
8. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal case of celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2013;77:227-32. doi: 10.1016/j.gie.2012.09.031
9. Tursi A. Endoscopic diagnosis of celiac disease: what is the role of capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc*. 2013;78:381. doi: 10.1016/j.gie.2013.02.020
10. Van de Bruaene C, De Looze D, Hindryckx P. Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Jan 16;7(1):13-36. doi: 10.4253/wjge.v7.i1.13
11. Atlas DS, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Capsule endoscopy in nonresponsive celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1315-22. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.049
12. Tennyson CA, Green PH. The role of capsule endoscopy in patients with nonresponsive celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1323-4. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.021
13. Rondonotti E, Paggi S. Videocapsule endoscopy in celiac disease: indications and timing. *Dig Dis*. 2015;33:244-51. doi: 10.1159/000369510
14. Tomba C, Elli L, Bardella MT, et al. Enteroscopy for the early detection of small bowel tumours in at-risk celiac patients. *Dig Liver Dis*. 2014;46:400-40. doi: 10.1016/j.dld.2013.12.009
15. Spencer M, Baker J, Azeem A, Dickens J, Rice M, Fisher L. Video Capsule Endoscopy in the Evaluation of Celiac Patients with Persistent or Recurrent Symptoms. Who and When? *Int J Cel Dis*. 2016;4(2):55-60. doi: 10.12691/ijcd-4-2-5
16. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. Москва: Анахарсис; 2007. 372 с. [Parfenov AI. *Evolutsiya predstavlenii o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoi terapii* [Celiac disease. Evolution of the notions of prevalence, clinical manifestations and the importance of etiotropic therapy]. Moscow: Anaharsis; 2007. 372 p. (In Russ.)].
17. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Гудкова Р.Б., Хомерики С.Г. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, Belostotsky NI, Gudkova RB, Khomeriki SG. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(2):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587224-29
18. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А., Хомерики С.Г. Микроскопический колит – причина торпидного течения целиакии. *Терапевтический архив*. 2005;(2):80-1 [Parfenov AI, Krums LM, Sabelnikova EA, Khomeriki SG. Microscopic colitis is the cause of torpid celiac disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005;(2):80-1 (In Russ.)]
19. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., Кирова М.А., Хомерики С.Г., Быкова С.В. Дисахаридазная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, Belostotskii NI, Kirova MA, Khomeriki SG, Bykova SV. Disaccharidase insufficiency and functional bowel disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(4):45-52 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789445-52

Поступила 20.12.2017