

<https://doi.org/10.26442/terarkh201890655-58>

© Коллектив авторов, 2018

## Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите

Е.М. ШЁГОЛЕВА<sup>1</sup>, Н.М. БУЛАНОВ<sup>1</sup>, П.И. НОВИКОВ<sup>1</sup>, С.В. МОИСЕЕВ<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение клинических особенностей и исходов поражения почек у пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПА).

**Материалы и методы.** В исследование включены 99 больных МПА. Диагноз устанавливали в соответствии с алгоритмом Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) и номенклатурой, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. Определяли уровень креатинина сыворотки крови (sCr), расчетную скорость клубочковой фильтрации, показатели гематурии и суточной протеинурии в динамике, частоту быстро прогрессирующей почечной недостаточности (двукратное нарастание уровня sCr за 3 мес и менее), которую расценивали как клинический эквивалент развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН).

**Результаты и обсуждение.** Клинические признаки поражения почек выявили у 92 (92,9%) из 99 больных МПА, в том числе у 51 (55,4%) пациента – по типу БПГН, что ассоциировалось с худшей почечной выживаемостью. Поражение почек при МПА характеризовалось высокой частотой развития гематурии и протеинурии субнефротического уровня. Выявленная у 32 (34,7%) пациентов артериальная гипертензия чаще ассоциирована с БПГН ( $p < 0,004$ ). Развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) отмечено у 11 (11,9%) больных. Несмотря на эффективную в целом индукционную терапию, рецидивы заболевания за 1-й год развились у 20 (21,1%) больных, в том числе почечные – у 12 (13,3%); за 5 лет наблюдения эти показатели составили 34 (37,1%) и 22 (24,4%) соответственно.

**Заключение.** Поражение почек, которое протекает с частым развитием БПГН, остается одним из наиболее клинически значимых проявлений МПА. Существенной проблемой остаются рецидивы заболевания, которые развиваются более чем у трети пациентов за время динамического наблюдения.

*Ключевые слова:* ANCA-ассоциированные васкулиты, микроскопический полиангиит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

## Clinical features of kidney involvement in microscopic polyangiitis

E.M. SHCHEGOLEVA<sup>1</sup>, N.M. BULANOV<sup>1</sup>, P.I. NOVIKOV<sup>1</sup>, S.V. MOISEEV<sup>1,2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>2</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate clinical features and outcomes of renal involvement in patients with microscopic polyangiitis (MPA).

**Materials and methods:** We enrolled 99 patients with MPA, diagnosed in accordance with the algorithm of the European Medicines Evaluation Agency (EMA) and the Chapel Hill consensus conference definition (2012). Serum creatinine (sCr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), hematuria and proteinuria were estimated. Frequency of rapidly progressive renal failure (a twofold increase in the sCr level in  $\leq 3$  months) was regarded as the clinical equivalent of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN).

**Results and discussion.** Renal involvement was present in 92 (92.9%) patients. RPGN developed in 51 (55.4%) patients. The most common features of kidney involvement were hematuria and subnephrotic proteinuria. Arterial hypertension was revealed in 32 (34.7%) patients and was associated with RPGN ( $p < 0.004$ ). End-stage renal disease (ESRD) developed in 11 (11.9%) patients. Despite effective induction therapy disease relapses occurred in 20 (21.1%) patients during the 1st year, including renal relapses in 12 (13.3%) cases. During 5-year follow up 34 (37.1%) patients developed disease relapses, including renal relapses in 22 (24.4%) patients.

**Conclusion.** Renal involvement is one of the most common manifestations of MPA with a high frequency of RPGN. More than one third of patients develop disease relapses despite adequate therapy.

*Key words:* ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, rapidly progressive glomerulonephritis.

ААВ – ANCA-ассоциированные васкулиты  
 АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
 АНЦА-ГН – ANCA-ассоциированный гломерулонефрит  
 ГН – гломерулонефрит  
 ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 МПА – микроскопический полиангиит  
 ОПП – острое повреждение почек  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом  
 BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score)  
 sCr – креатинин сыворотки крови  
 VDI – индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index)

Микроскопический полиангиит (МПА) – системный некротизирующий васкулит мелких сосудов, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), которые выявляют у 95% пациентов. К числу наиболее частых клинических проявлений относятся поражение легких (легочный капиллярит) и почек

(некротизирующий гломерулонефрит – ГН), однако могут вовлекаться и другие органы и системы. Главным отличием МПА от других нозологических форм ANCA-ассоциированных васкулитов (ААВ) является отсутствие признаков гранулематозного воспаления, характерного для гранулематоза с полиангиитом (ГПА), и бронхиальной астмы с

эозинофилией, наблюдающихся при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Широкое применение глюкокортикоидов, циклофосфида и внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов позволили радикально улучшить исходы МПА, который из фатального жизнеугрожающего состояния перешел в разряд хронических заболеваний. Однако прогноз при МПА по-прежнему остается серьезным. Одним из главных неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на продолжительность и качество жизни пациентов наряду с поражением легких, является вовлечение в патологический процесс почек, приводящее к формированию прогрессирующей почечной недостаточности, в том числе терминальной [2].

Цель исследования – изучение частоты, основных клинических проявлений и исходов поражения почек у больных МПА.

## Материалы и методы

В исследование включены 99 пациентов с МПА, прошедшие обследование в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева в 2013–2017 гг. Диагноз во всех случаях соответствовал критериям Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) и номенклатуре, принятой на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [1, 3]. Среди обследованных пациентов преобладали женщины (64,2%). У 34 (34,3%) пациентов диагноз подтвержден при морфологическом исследовании, в том числе биопсия почки выполнена у 22 (22,2%), слизистой оболочки верхних дыхательных путей – у 4 (4%), легкого – у 4 (4%), кожи – у 4 (4%). Медиана [25-й; 75-й перцентили] длительности наблюдения за больными составили 26,6 [1; 231] мес.

Активность заболевания оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS, версия 3.0), а накопление необратимых повреждений органов – с помощью индекса повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index – VDI) [4, 5].

Для определения тяжести поражения почек оценивали уровень креатинина сыворотки крови (сCr) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ, показатели гематурии и суточной протеинурии в дебюте заболевания и в конце динамического наблюдения. Определение стадии хронической болезни почек (ХБП), а также диагностику острого повреждения почек (ОПП) проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и Ассоциации нефрологов и научного общества нефрологов России (2016) [6, 7].

Наличие и степень артериальной гипертензии (АГ) определяли в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов [8].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы SPSS 23.0.

### Сведения об авторах:

*Буланов Николай Михайлович* – с.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

*Новиков Павел Игоревич* – к.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заведующий ревматологическим отделением №1 клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3

*Моисеев Сергей Валентинович* – д.м.н., директор клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; проф. каф. внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова

## Результаты

**Частота поражения почек у больных микроскопическим полиангиитом.** Клинические признаки поражения почек выявлены у 92 (92,9%) из 99 пациентов с МПА. Средний возраст начала заболевания составил 49,5 [18; 83] года. Время до установления диагноза МПА в группе пациентов с поражением почек в среднем составило 14 [0; 108] мес.

**Особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите.** У 69 (75%) из 92 пациентов поражение почек выявлено уже в дебюте заболевания, у остальных оно присоединилось через 9 [2; 106] мес после начала МПА.

Величина индекса BVAS оказалась максимальной в дебюте заболевания, ее медиана составила 19 [4; 28] баллов, при этом медиана почечного BVAS (сумма баллов, отражающих признаки поражение почек) составила 10 [4; 12] баллов (табл. 1).

Наиболее частым клиническим проявлением поражения почек являлся мочевой синдром, представленный протеинурией и/или гематурией разной степени выраженности. Развитие гематурии отмечено у 90 (94,7%) из 92 пациентов, при этом у 14 (22,2%) она достигала уровня макрогематурии.

Протеинурия развилась у 80 (84,2%) пациентов; у большинства из них суточная потеря белка с мочой не достигала нефротического уровня. Нефротический синдром сформировался у 10 (10,9%) из 92 пациентов.

Симптоматическая АГ выявлена у 32 (34,7%) из 92 пациентов с поражением почек, наиболее часто регистрировали 2-ю степень повышения артериального давления. У 24 (75%) из 32 пациентов АГ стала проявлением острого нефритического синдрома при БПГН (см. табл. 1).

**Быстро прогрессирующая почечная недостаточность.** У 51 (55,4%) из 92 пациентов отмечено сочетание мочевого синдрома с быстро нарастающей почечной недостаточностью (двукратное нарастание сCr за 3 мес и менее). У 18 (35,2%) из 51 пациента с клинической картиной БПГН выполнена биопсия почки.

Характерная для АНЦА-ГН морфологическая картина экстракапиллярного (с «полулуниями») ГН 3-го типа (малоиммунный) описана в 13 (72,2%) из 18 случаев, тотальный нефросклероз – в 1 (5,5%). В 4 наблюдениях морфологическая картина отличалась от классической: в 2 (11,1%) биоптатах выявлены признаки мезангиокапиллярного ГН, в 2 (11,1%) – мембранопрлиферативного. При этом диагноз ААВ у этих пациентов не вызывал сомнений ввиду характерных внепочечных проявлений, серопозитивности по АНЦА, отсутствия данных в пользу других заболеваний, в том числе онкологических и лимфопрлиферативных.

Группа пациентов с клинической картиной БПГН, по сравнению с пациентами без БПГН, характеризовалась более высокой частотой гематурии, протеинурии, тяжелой почечной недостаточности в дебюте заболевания (сCr >500 мкмоль/л), АГ и ОПП (табл. 2). Исходы поражения почек хуже у пациентов с БПГН: за время наблюдения в этой группе достоверно чаще отмечали прогрессирование ХБП до поздних стадий, включая терминальную [относительный риск (ОР) 9,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–79,77]. У пациентов с БПГН достоверно чаще наблю-

### Контактная информация:

*Щёголева Елена Маратовна* – врач-ревматолог ревматологического отделения №1 клиники ревматологии Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел. +7(968)062-37-25; e-mail: shchegoleva09@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6364-4722

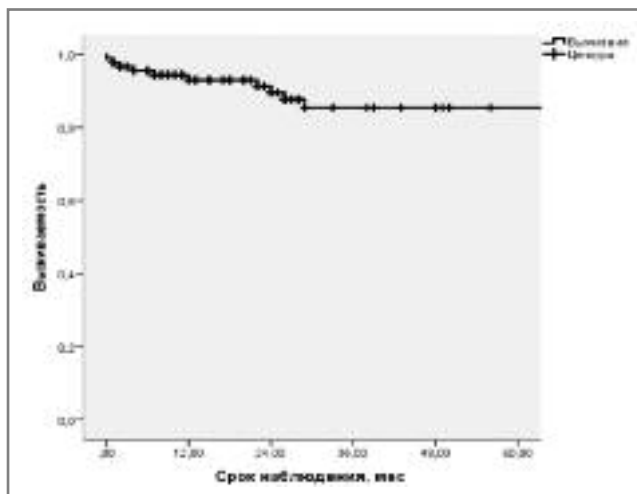
**Таблица 1. Основные клинические проявления поражения почек у пациентов с МПА**

Показатель	Пациенты с поражением почек (n=92)
BVAS до начала лечения*	19 [14; 21]
BVAS почечный до начала лечения*	10 [4; 12]
VDI к концу динамического наблюдения*	4 [2; 5]
Гематурия, n (%)	59 (93,7)
Макрогематурия, n (%)	14 (22,2)
Протеинурия, n (%)	80 (86,9)
Нефротический синдром, n (%)	10 (10,9)
АГ, n (%)	32 (34,7)
sCr до начала лечения, мкмоль/л*	295 [60,1; 1119]
рСКФ до начала лечения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	32,8 [3,93; 130]
БПГН, n (%)	51 (55,4)
ОПП в анамнезе, n (%)	28 (30,4)
ОПП в дебюте, n (%)	24 (26,1)
тХПН, n (%)	11 (12)

Примечание. \* – медиана [25-й; 75-й перцентили]. тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

**Таблица 2. Особенности течения заболевания у пациентов с БПГН, n (%)**

Проявления	БПГН+ (n=51)	БПГН- (n=41)	p
Гематурия	46 (97,9)	33 (41,8)	0,0437
Протеинурия	48(94,1)	32 (78,1)	0,02
АГ	24 (47)	8 (19,5)	0,004
sCr >500 мкмоль/л до начала лечения	14 (27,4)	0	<0,0001
ОПП в анамнезе	26 (51)	2 (4,9)	<0,0001
тХПН к концу наблюдения	10 (19,6)	1 (2,5)	0,02
Геморрагический альвеолит	12 (24,5)	3 (7,7)	0,047
Поражение ЖКТ	6 (11,8)	0	0,034



#### Оценка почечной выживаемости методом Каплана–Майера

дали развитие других жизнеугрожающих проявлений ААВ – геморрагического альвеолита и поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ;  $p < 0,05$ ).

**Острое почечное повреждение.** У 28 (30,4%) из 92 пациентов за время наблюдения зарегистрировано развитие ОПП, при этом у 35,7% диагностировано ОПП 3-й стадии. У 21 (75%) из 28 пациентов стремительное ухудшение функции почек, наиболее вероятно, связано с высокой активностью васкулита, у 2 (7,1%) – с осложнениями ятрогенных вмешательств, в 5 (17,8%) случаях имели место другие причины, наиболее часто – инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения.

**Исходы поражения почек у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.** Среди 92 пациентов у 11 (11,9%) наблюдалось прогрессирование ХБП до терминальной стадии. Из них более чем у половины тХПН развилась в течение первого года после начала заболевания. Медиана срока развития тХПН составила 11,6 [7; 39] мес. При оценке методом Каплана–Майера показатели однолетней почечной выживаемости в целом составили 94,3%, пятилетней – 85,4% (см. рисунок).

Величина индекса VDI к концу наблюдения у пациентов с вовлечением почек при МПА в среднем составила 3 балла, при этом почечное поражение в среднем оценивалось в 1 балл. Таким образом, внепочечные проявления МПА внесли весомый вклад в дальнейший прогноз и качество жизни пациентов.

Среди пациентов с поражением почек обострения заболевания за первый год наблюдения развились у 21,1%, в том числе почечные – у 13,3%; за 5 лет наблюдения эти показатели составили 37,1 и 24,4% соответственно.

За время наблюдения умерли 7 (7,6%) пациентов, при этом развитие летального исхода чаще наблюдали в группе пациентов с БПГН, однако различия не достигали статистической значимости (ОР 5,2; 95% ДИ 0,6–45).

#### Обсуждение

В обследованной нами группе больных МПА поражение почек оказалось наиболее частым проявлением заболевания (92,2%), что соответствовало опубликованным ранее данным [2, 9, 10]. Важным с практической точки зрения фактом является высокая доля поражения почек в дебюте заболевания, что, с учетом тяжести течения почечного процесса, может потребовать от врачей максимально бы-

строго установления диагноза и инициации патогенетической терапии. В то же время следует принять во внимание и возможность присоединения гломерулонефрита на более позднем этапе, например при очередном обострении или при отсутствии адекватного контроля активности болезни, что требует сохранения настороженности лечащего врача в отношении этого грозного клинического проявления.

Хотя наиболее частое проявление поражения почек – мочевого синдром, полученные нами данные свидетельствуют о развитии БПГН более чем у половины больных (55%). Несмотря на отсутствие морфологического подтверждения диагноза в части наблюдений, нам представляется возможным допустить о наличии АНЦА-ГН у пациентов с клинической картиной острого нефритического синдрома и быстропрогрессирующей почечной недостаточности. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные результаты гистологического исследования материала почек у части больных и данные крупных исследований других авторов, в которых выявлена взаимосвязь данного клинического симптомокомплекса с морфологической картиной АНЦА-ассоциированного БПГН [11–13].

Результаты нашего исследования подтверждают прогностическое значение поражения почек. Так, развитие БПГН у пациентов с МПА оказалось ассоциировано с более высоким риском неблагоприятного почечного исхода и часто сочеталось с другими жизнеугрожающими проявлениями заболевания, такими как геморрагический альвеолит

и тяжелые поражения ЖКТ. Частота развития тХПН у пациентов с БПГН в нашем исследовании сопоставима с данными других исследований [14, 15].

## Заключение

Поражение почек остается частым и тяжелым проявлением МПА, оказывающим значительное влияние на прогноз и качество жизни пациента. Учитывая высокий процент обострений МПА, в том числе и почечных, остаются открытыми вопросы о длительности поддерживающей терапии и тактике ведения обострений заболевания, а также снижении риска нежелательных явлений проводимого лечения. Ранняя диагностика поражения почек и своевременно начатое лечение имеют первостепенное значение в улучшении прогноза пациентов.

*Исследование выполнено при поддержке гранта ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от 2018 г. по теме: «Взаимосвязь между различными типами антител к цитоплазме нейтрофилов, системой комплемента и клиническими проявлениями АНЦА-ассоциированных васкулитов, их роль в прогнозировании рецидива и оценке активности заболеваний».*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Corral-Gudino L, Bora-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology.* 2011;50:1414-23. doi: 10.1093/rheumatology/ker112
- Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Beat A., Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1068-73. doi: 10.1002/art.1780330803
- Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, Flossmann O, Hall C, Hollywood J, Jayne D, Jones R, Lanyon P, Muir A, Scott D, Young L, Luqmani RA. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
- Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheum Rep.* 2012;14(6): 494-500. doi: 10.1007/s11926-012-0291-1
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1): 1-150.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-141.
- Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Системные гипертензии.* 2010;(3):5-26 [Committee of Experts of the Russian Medical Society of Arterial Hypertension and the All-Russian Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (third revision). *Sistemnye Gipertenzii.* 2010;(3):5-26 (In Russ.)].
- Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Care Res.* 2003;49:93-100. doi: 10.1002/art.10922
- Ahn JK, Hwang J-W, Lee J, Jeon CH, Cha H-S, Koh E-M. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2979-86.
- Бирюкова Л.С., Столяревич Е.С., Кальянова Е.В., Томила Н.А. и др. Опыт лечения быстропрогрессирующего гломерулонефрита при АНЦА-ассоциированном васкулите. *Нефрология и диализ.* 2013;15(4):306-7 [Birukova LS, Solyarevich ES, Kalyanova EV, Tomilina NA, et al. Experience of treatment rapidly progressive glomerulonephritis in ANCA-vasculitis. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis.* 2013;15(4):306-7 (In Russ.)].
- Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;0:1-7. doi: 10.1093/ndt/gfw046
- Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis.* 1988;11(6):449-64.
- Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., Кузнецова Е.И., Мешков А.Д., Макаров Е.А., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Клинические особенности поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(5): 23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, Kuznetsova EI, Meshkov AD, Makarov EA, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2016;25(5):23-9. (In Russ.)].
- Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):33-46 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):33-46 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587533-46

Поступила 09.02.2018