

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.831-002

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-3-16-25>

© Бакулина Е.Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н., 2021 г.

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СИЛА МРТ-КРИТЕРИЕВ В ДИАГНОСТИКЕ
СИНДРОМА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ СРАВНЕНИЯ
КЛАССИФИКАЦИИ МЕТОДОМ РЕШАЮЩИХ ДЕРЕВЬЕВ И ROC-АНАЛИЗ**²Е. Г. Бакулина*, ¹Г. В. Катаева, ²⁻⁴Т. Н. Трофимова¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия²Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика
и ядерная медицина», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Синдром восстановления иммунитета с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС-СВИ) является опасным осложнением у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих антиретровирусную терапию (АРТ). Лучевая семиотика данного синдрома мало изучена и представлена в единичных работах. Отсутствуют общепринятые критерии СВИ, что затрудняет диагностику. Наше исследование посвящено изучению лучевой картины СВИ. По результатам МРТ головного мозга в совокупности с клиническими и лабораторными данными были сформулированы МРТ-критерии диагноза СВИ.

Цели и задачи. Определить прогностическую силу совокупности лучевых признаков, выявляемых при ЦНС-СВИ с помощью МРТ головного мозга в когорте ВИЧ-положительных пациентов с неврологической симптоматикой.

Материалы и методы. В анализ включены данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов, которым была выполнена МРТ головного мозга. У 14 из них был диагностирован СВИ с вовлечением ЦНС. Для определения диагностической эффективности сформулированных МРТ-критериев была использована программа STATISTICA, построены деревья решений, проведен ROC-анализ.

Результаты. Были построены 5 моделей деревьев решений, обладающие различной прогнозирующей ценностью. Модели учитывали категориальные предикторы (МРТ-критерии) в различном порядке и количестве. Наилучшими характеристиками обладала модель № 5, которую можно считать клинически полезной прогностической моделью.

Заключение. Проведение МРТ головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих АРТ, является неотъемлемым этапом диагностики. Необходимо расширение показаний и условий для проведения радиологических исследований головного мозга при подозрении на синдром восстановления иммунитета.

Ключевые слова: СВИ, ВИЧ, МРТ, головной мозг

*Контакт: Бакулина Екатерина Геннадьевна, bakulina26region@gmail.com

© Bakulina E.G., Kataeva G.V., Trofimova T.N., 2021

**THE PREDICTIVE POWER OF MRI CRITERIA IN THE DIAGNOSIS OF IMMUNE
RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME BY THE COMPARISON OF
CLASSIFICATION USING THE DECISION TREE METHOD AND ROC ANALYSIS**²Ekaterina G. Bakulina*, ¹Galina V. Kataeva, ²⁻⁴Tatyana N. Trofimova¹Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia²Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia³First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia⁴Scientific, Clinical and Educational Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine» of the St. Petersburg State University,
St. Petersburg, Russia

Introduction. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the central nervous system (CNS-IRIS) is a dangerous complication in HIV-infected patients on antiretroviral therapy (ART). The radiologic features of this syndrome have been little studied and are presented in isolated works. The diagnosis is difficult because there are no generally accepted criteria for IRIS. Our study is devoted to radiology of IRIS. Based on the results of brain MRI, together with clinical and laboratory data, MRI criteria for IRIS were formulated.

Purpose and goals. To determine the prognostic value of MRI signs of CNS-IRIS using in a cohort of HIV-positive patients with neurological symptoms.

Materials and methods. The analysis includes data from 68 HIV-infected patients who underwent brain MRI. In 14 of them were diagnosed IRIS with involvement of the central nervous system. To determine the diagnostic efficiency of the formulated MRI criteria, the STATISTICA program was used, decision trees were built, and a ROC analysis was performed.

Results. Five decision tree models were built with different predictive values. The models took into account the categorical predictors (MRI criteria) in different order and quantity. The best performance has model #5, which can be considered a clinically useful predictive model.

Conclusion. Brain MRI is an essential diagnostic step in HIV-infected patients on ART. It is necessary to expand the indications and conditions for radiological studies of the brain in patients with suspected immune reconstitution inflammatory syndrome.

Key words: IRIS, HIV, MRI, brain

*Contact: Bakulina Ekaterina Gennadievna, bakulina26region@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бакулина Е.Г., Катаева Г.В., Трофимова Т.Н. Прогностическая сила МРТ-критериев в диагностике синдрома восстановления иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов на примере сравнения классификации методом решающих деревьев и ROC-анализ // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021. Т. 12, № 3. С. 16–25, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-3-16-25>.

Conflict of interests: the authors stated that there is no potential conflict of interests.

For citation: Bakulina E.G., Kataeva G.V., Trofimova T.N. The predictive power of MRI criteria in the diagnosis of immune reconstitution inflammatory syndrome by the comparison of classification using the decision tree method and ROC analysis // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021. Vol. 12, No. 3. P. 16–25, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-3-16-25>.

Введение. Более чем за 40 лет существования эпидемия ВИЧ-инфекции значительно изменилась, что во многом обусловлено внедрением АРТ. Несмотря на многочисленные преимущества, АРТ имеет осложнения. Одним из них является СВИ. При этом синдроме развивается иммунная реконституция, вовлекающая различные органы и системы, в том числе ЦНС [1, с. 1953]. ЦНС-СВИ часто приводит к инвалидизации пациентов и характеризуется высокой летальностью. Диагностика этого грозного осложнения основана на комплексном подходе и сопоставлении клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. МРТ головного мозга, проводимая при подозрении на ЦНС-СВИ, может существенно ускорить диагностику, а значит и необходимые лечебные мероприятия. Несмотря на разнородную группу оппортунистических инфекций, ассоциированных с развитием данного синдрома, нами были сформулированы МРТ-критерии СВИ с вовлечением ЦНС: 1) увеличение количества или размеров поражений (отрицательная МРТ-динамика); 2) появление или изменение паттерна контрастирования — периваскулярное, краевое, узловое, лептоменингеальное; 3) краевое ограничение диффузии; 4) перифокальный отек или масс-эффект.

Цель исследования: изучить прогностическую силу МРТ-критериев для диагностики ЦНС-СВИ.

Материалы и методы. В анализ включены данные 68 ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической симптоматикой в возрасте от 23 до 65 лет, которые были разделены на 2 группы — те, кому впервые назначена АРТ (n=19) и те, кто постоянно получает терапию (n=49). ЦНС-СВИ был диагностирован у 14 человек, которые имели не менее четырех положительных критериев включения [2, с. 139]: 1) выраженная иммуносупрессия в анамнезе, 2) необъяснимое ухудшение неврологического статуса и/или отрицательная динамика на МРТ в первые недели

с момента начала АРТ, 3) увеличение количества или стабильный уровень CD4-лимфоцитов в крови после начала или возобновления АРТ, несмотря на клиническое ухудшение состояния больного, 4) снижение вирусной нагрузки после начала или возобновления АРТ с признаками системного воспаления, 5) развитие оппортунистических и вторичных инфекций с началом АРТ. Из них 12 начали терапию менее 6 месяцев назад, 2 человека возобновили АРТ после перерыва. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга. Нейрорадиологическая картина ЦНС-СВИ характеризовалась наличием следующих МР-признаков: появление новых очагов, накапливающих контрастное вещество, увеличение размеров старых очагов, появление или изменение модели постконтрастного усиления — периваскулярное, периферическое, узловое, лептоменингеальное, краевая рестрикция диффузии, перифокальный отек или масс-эффект (рис. 1–4).

Наблюдения были классифицированы методом построения деревьев решений, так как размер выборки сравнительно невелик и все предикторы категориальные. С целью увеличения целевой переменной (ЦНС-СВИ) в исходные данные были добавлены 7 пациентов с вероятным ЦНС-СВИ, имевшие не менее трех положительных критериев включения в подгруппу.

Категориальными предикторами явились: **VAART** — прием АРТ (0 — начало, 1 — регулярный прием), **MRI** — МРТ в динамике (1 — отрицательная, 0 — без динамики или положительная), **M_ef** — масс-эффект или перифокальный отек (0 — нет, 1 — да), **N_upt** — узловое накопление (0 — нет, 1 — да), **Peri** — периваскулярное контрастирование (0 — нет, 1 — да), **Marg** — краевое контрастирование (0 — нет, 1 — да), **Lepto** — лептоменингеальное контрастирование (0 — нет, 1 — да), **Marg_dif** — краевое ограничение диффузии (0 — нет, 1 — да). Были выбраны следующие установки

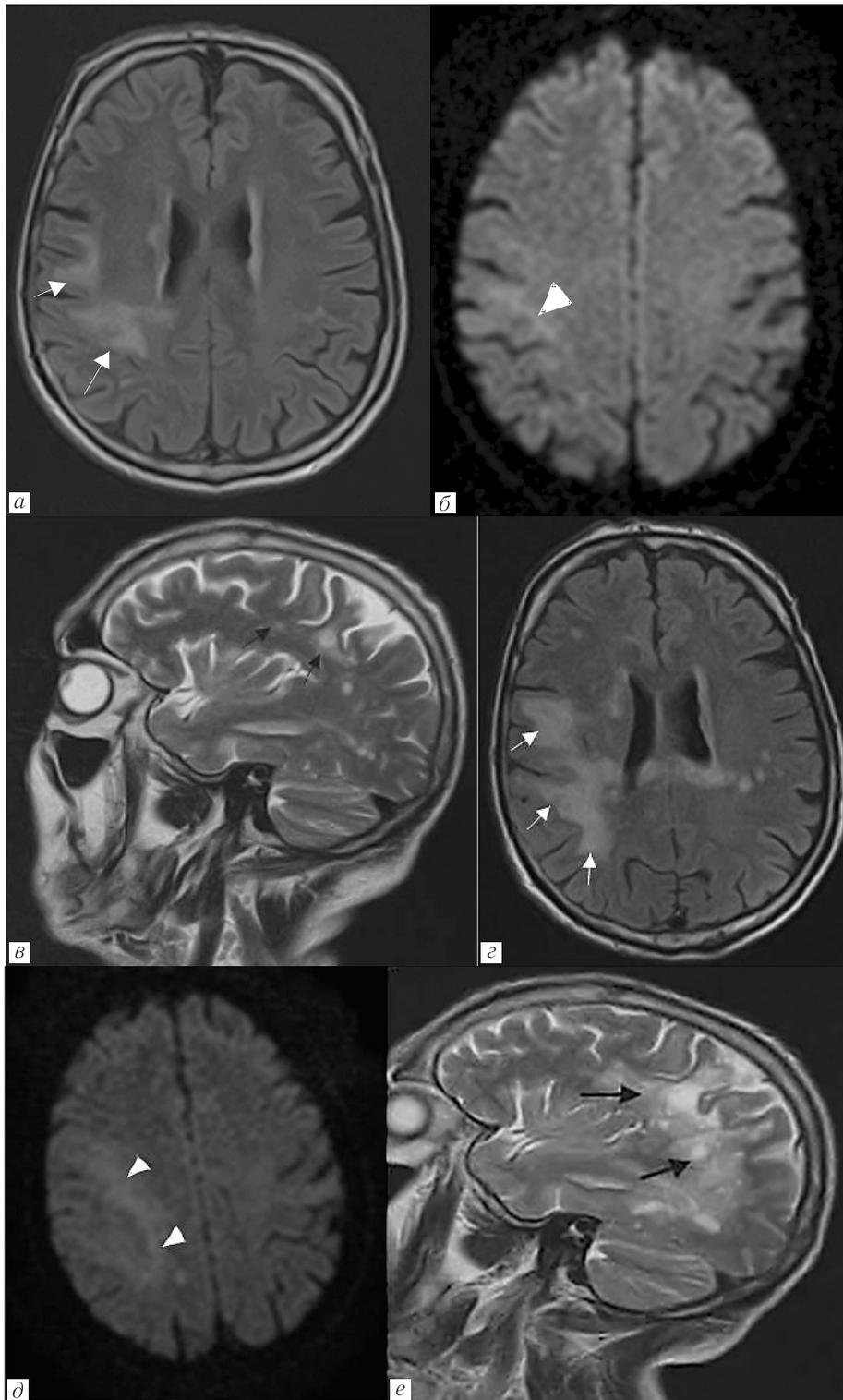


Рис. 1. Пациент Т., мужчина, 61 год. ПМЛ, СВИ. Начало АРТ 03.04.2017 г. CD4=115 кл/мкл (11%), РНК ВИЧ=290 214 коп/мл. Ухудшение неврологического статуса (левосторонний гемипарез, судороги). При исследовании цереброспинальной жидкости — серозный менингит. В июне 2017 г. CD4=121 кл/мкл (11%), РНК ВИЧ=808 коп/мл. На МРТ: *а, з* — FLAIR, *б, д* — ДВИ с b-фактором 1000, *в, е* — T2 ВИ. Выявляется краевое ограничение диффузии (головки стрелок) вокруг зоны изменений в правой теменной доле (стрелки). Увеличение зоны структурных изменений на контрольной МРТ (*з, д, е*) через два месяца после первичного исследования (*а, б, в*)

Fig. 1. Patient T., male, 61 years old. PML, IRIS. ART start on 03.04.2017 CD4=115 cells/ μ l (11%), HIV RNA=290 214 cop/ml. Deterioration of neurological status (left-sided hemiparesis, convulsions). In cerebrospinal fluid — serous meningitis. In June 2017 CD4=121 cells/ μ l (11%), HIV RNA = 808 kopecks/ml. On MRI: *a, z* — FLAIR, *b, d* — DWI with a b-factor of 1000, *v, e* — T2-WI. Marginal restriction of diffusion (arrowheads) around the zone of changes in the right parietal lobe (arrows) is revealed. An increase in the area of structural changes on control MRI (*z, d, e*) two months after the initial examination (*a, b, v*)

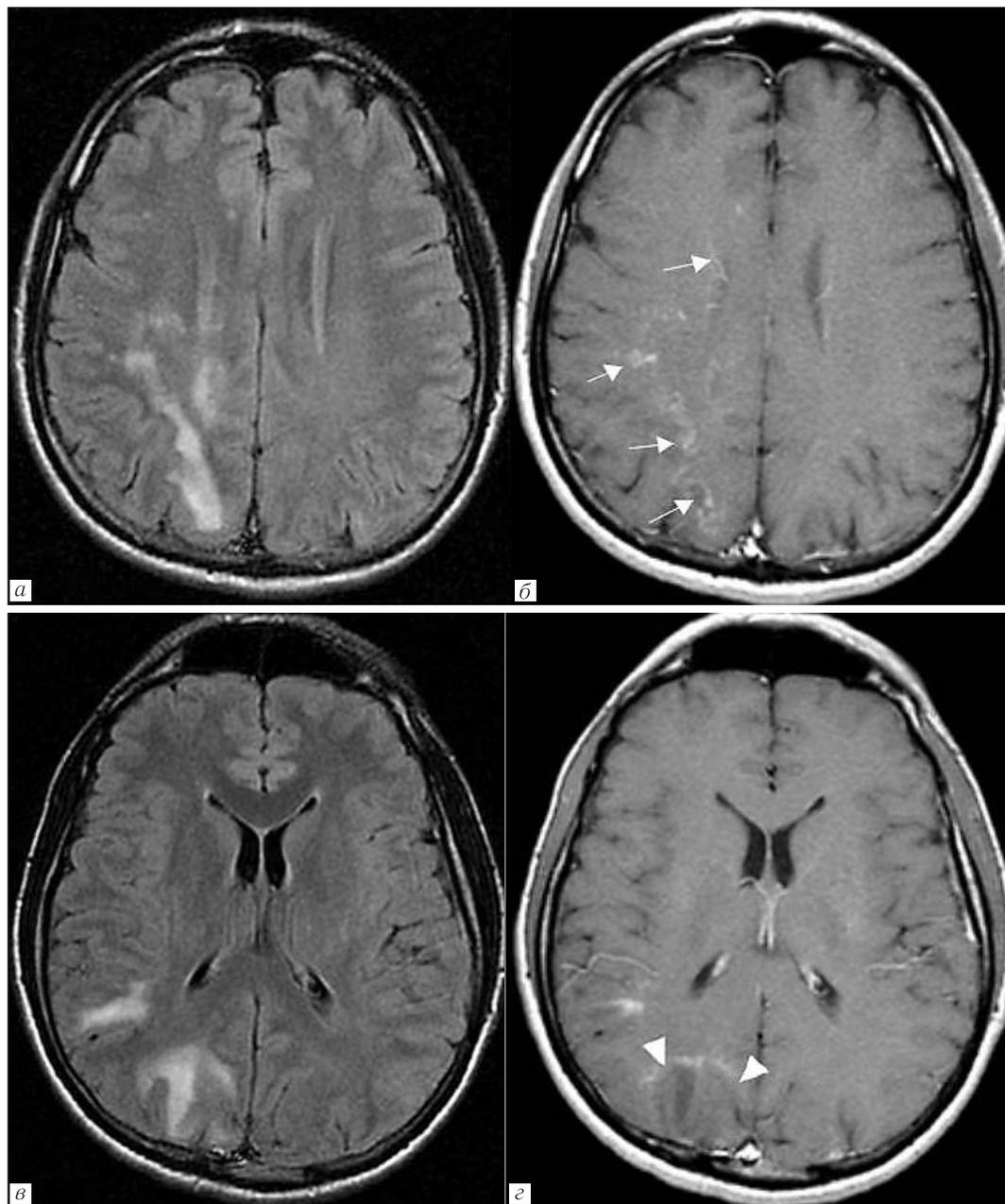


Рис. 2. Пациент Л., мужчина, 36 лет. ПМЛ, СВИ. Начало АРТ в октябре 2012 г. CD4=87 кл/мкл (6%), VH=91 423 коп/мл. Продолжающееся клиническое и неврологическое ухудшение несмотря на проводимую АРТ. На МРТ: а, в — FLAIR, б, г — T1-ВИ с контрастированием выявляют атипичные паттерны контрастирования участков острой демиелинизации: периваскулярное контрастирование в правой лобно-теменной области (стрелки), периферическое контрастирование в правой затылочной области (головки стрелок). CD4=98 кл/мкл (5%), VH=64 коп/мл

Fig. 2. Patient L., male, 36 years old. PML, IRIS. ART ыtart in October 2012. CD4=87 cells/ μ l (6%), VH=91 423 cop/ml. Continuing clinical and neurologic deterioration despite ART. On MRI: а, в — FLAIR, б, г — T1 WI with contrast enhancement reveal atypical contrasting patterns of areas of acute demyelination: perivascular enhancement in the right fronto-parietal region (arrows), peripheral enhancement in the right occipital region (arrowheads). CD4=98 cells/ μ l (5%), VL=64 cop/ml

алгоритма — полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT, критерий согласия=мера Джини, априорные вероятности — оцениваемые, цены ошибок классификации — равные, правило остановки — минимизация неправильной классификации (prune on misclassification error) (модели 1–4) или прямая остановка (Fact) с условием остановки, определенным как «доля неклассифицирован-

ных = 0,05” (модель 5). Все модели строились с проведением процедуры 10-блочной кросс-валидации (CV). Receiver operating characteristic (ROC) анализ был выполнен для моделей, и площади под кривыми ROC были сравнены. Площадь под кривой ROC, равная 1,0, указывает на идеальную дискриминацию, тогда как площадь в 0,5 указывает на отсутствие дискриминации [3, с. 1]. Как правило, область под кривой ROC 0,70

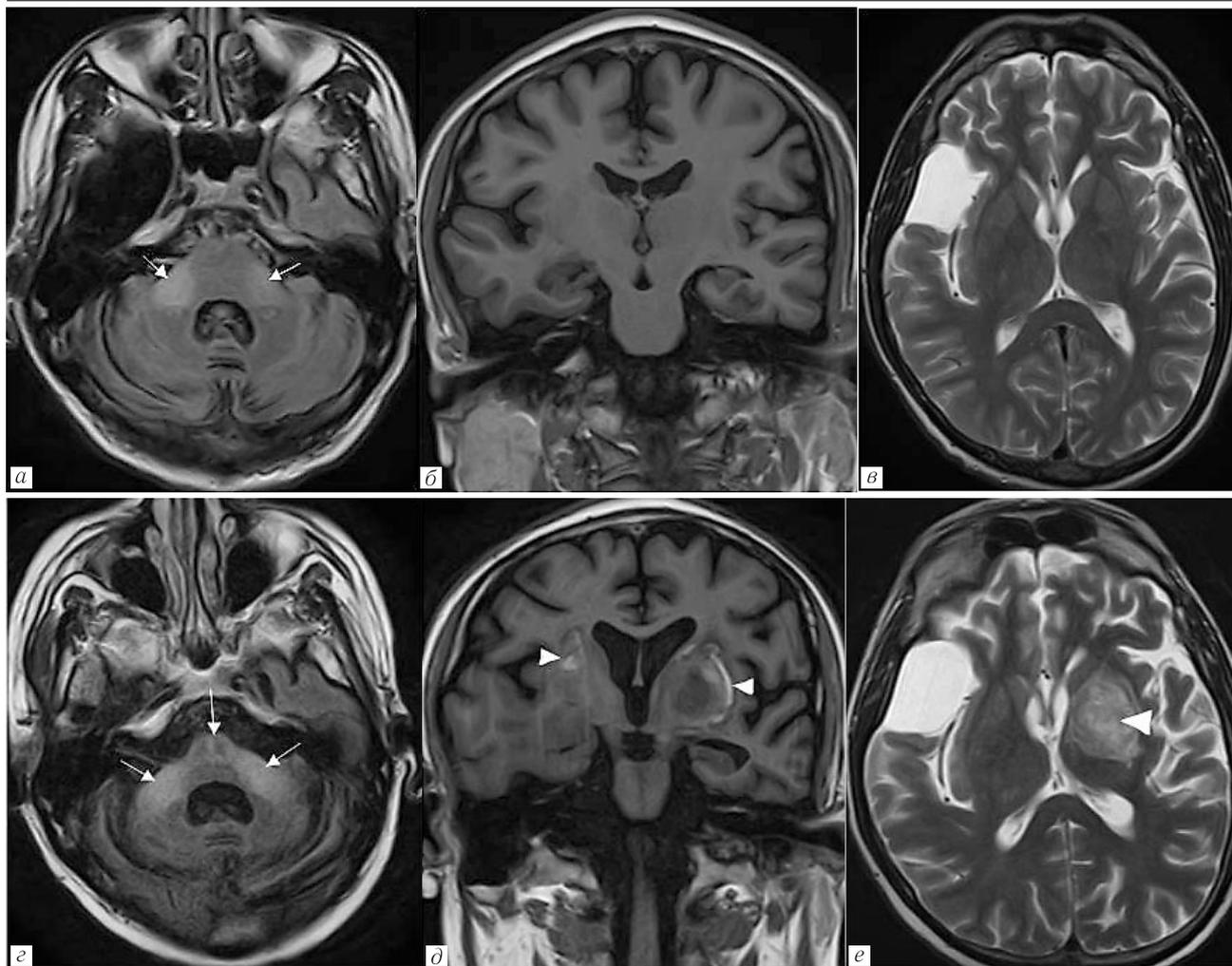


Рис. 3. Пациент З., мужчина, 30 лет. ПМЛ, СВИ. Энцефалит смешанной этиологии (ВИЧ, токсоплазменный, ЦМВ) с пирамидно-мозжечковой симптоматикой, выраженным когнитивным дефицитом. Арахноидальная киста правой височной доли. Психоорганический синдром. 30.08.2015 начало АРТ, CD4=8 кл/мкл (1%), ВН=637 934 коп/мл. Неврологическое ухудшение в сентябре 2015 г. с прогрессированием пирамидно-мозжечковой симптоматики, нарушением функций тазовых органов. CD4=14 кл/мкл (1%), ВН=72 коп/мл. В посеве ликвора возбудитель не выявлен. На МРТ: а, г — FLAIR, б, д — T1-ВИ, в, е — T2-ВИ выявляется отрицательная динамика на контрольной МРТ через 4 месяца (г, д, е) по сравнению первичным сканированием (а, б, в) в виде появления мультифокальных изменений в базальных ганглиях (головки стрелок) с умеренным масс-эффектом, увеличение размеров зоны демиелинизации в мозжечке с вовлечением моста (белые стрелки)

Fig. 3. Patient Z., male, 30 years old. PML, IRIS. Encephalitis of mixed etiology (HIV, toxoplasma, CMV) with pyramidal-cerebellar symptoms, cognitive deficit. Arachnoid cyst of the right temporal lobe. Psycho-organic syndrome. 08/30/2015 initiation of ART, CD4=8 cells/ μ L (1%), VL=637 934 cop/ml. Neurological deterioration in September 2015 with the progression of pyramidal-cerebellar symptoms, dysfunction of the pelvic organs. CD4=14 cells/ μ L (1%), VH=72 cop/ml. The pathogen was not identified in the cerebrospinal fluid. On MRI: а, г — FLAIR, б, д — T1-WI, в, е — T2-WI, negative dynamics is revealed on the control MRI after 4 months (г, д, е) compared to the primary scan (а, б, в) with the appearance of multifocal changes in the basal ganglia (arrowheads) with a moderate mass effect, an increase in the size of the demyelination zone in the cerebellum with the involvement of the pons (white arrows)

или более считается клинически полезной прогностической моделью [4, с. 2143].

Результаты и их обсуждение. При использовании критерия максимизации AUC-площади под ROC-кривой лучшей можно считать модель № 5, где AUC=0,818 (рис. 9). Эта модель в отличие от других учитывает все заданные категориальные предикторы за исключением узлового накопления контрастного

вещества. Также модель № 5 обладает лучшей чувствительностью (SE=0,900), специфичностью (SP=0,737) и точностью (TN=0,737) предсказания ЦНС-СВИ (таблица). Следует отметить, что все четыре модели характеризуются значениями AUC, характеризующими их качество как хорошее¹.

В настоящем исследовании мы оценили диагностическую эффективность МРТ-критериев для диагно-

¹ <https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc>.

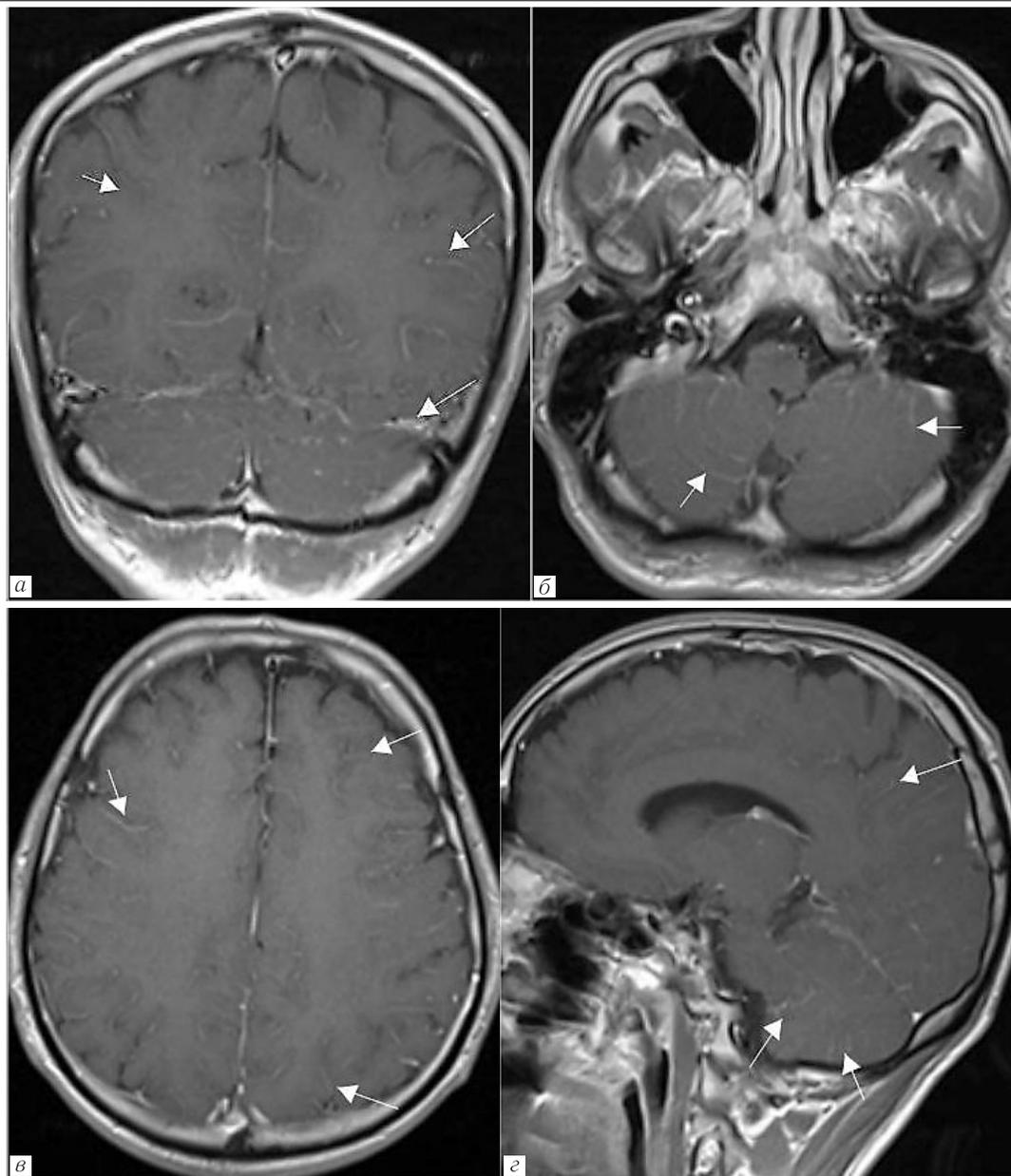


Рис. 4. Пациент А., мужчина 41 год. Криптококкоз головного мозга, СВИ. В анамнезе криптококковый менингоэнцефалит. Старт АРТ 18.10.2017 г, с уровнем CD4 — 71 кл/мкл (6%), вирусемией 83 111 коп/мл. В декабре отмечались ухудшение неврологического статуса, появление менингеальных знаков, заторможенность на фоне роста уровня CD4 — 105 кл/мкл (9%), снижения РНК ВИЧ крови до неопределяемой. В ЦСЖ выявлены антитела к криптококку, культура не выделена. На МРТ: *а–г* — T1-ВИ+С. Отмечается лептоменингеальное контрастирование (стрелки)

Fig. 4. Patient A., male, 41 years old. Brain cryptococcosis, IRIS. History of cryptococcal meningoencephalitis. ART start on October 18, 2017, with a CD4 level of 71 cells/ μ L (6%), viremia 83 111 cop/ml. In December there was a deterioration in the neurological status, the appearance of meningeal signs, lethargy in contrast to the increase in the CD4 level — 105 L/ μ L (9%), a decrease in the HIV RNA blood to undetectable. In the CSF, antibodies to cryptococcus were detected, the culture was not revealed. On MRI: *a–g* — T1-WI + CE. Leptomeningeal enhancement is noted (arrows)

стики ЦНС-СВИ в когорте ВИЧ-положительных пациентов, недавно начавших АРТ с клиническими проявлениями синдрома восстановления иммунитета. Наши результаты предполагают, что комбинированная оценка таких МРТ-критериев, как появление или изменение модели постконтрастного усиления — периваскулярное, периферическое, лептоменингеальное, краевая рестрикция диффузии, перифокаль-

ный отек или масс-эффект, отрицательная динамика на МРТ, предлагает лучшую точность прогноза. Учитывая, что в целом область под кривой ROC, равная 0,70 или более, считается клинически полезной прогностической моделью, продемонстрировано, что модель № 5, учитывающая все вышеперечисленные МРТ-критерии ЦНС-СВИ у пациентов с ВИЧ, достигает AUC 0,818.

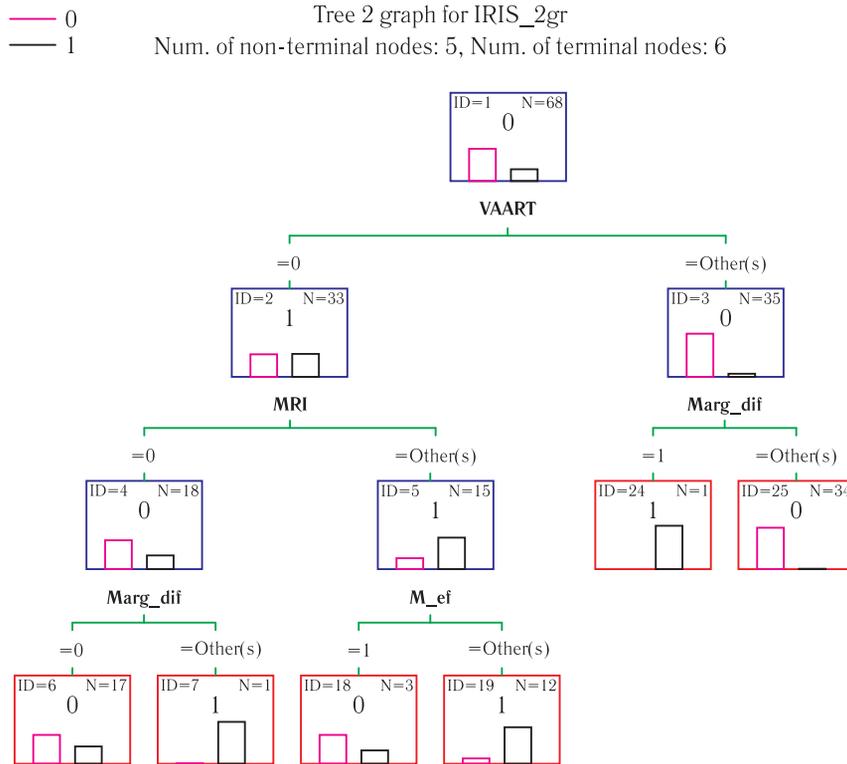


Рис. 6. Дерево (модель) № 2
Fig. 6. Tree (model) No. 2

в отношении ЦНС-СВИ [7, с. 303]. Исследование Narvid и настоящее исследование подводят к важному выводу о том, что оценка опытного нейрорадиолога является неотъемлемым звеном диагностиче-

ограничение диффузии, масс-эффект или перифокальный отек, периферическое, лептоменингеальное, периваскулярное постконтрастное усиление. Это указывает на диагностическую ценность проведения

— 0
— 1

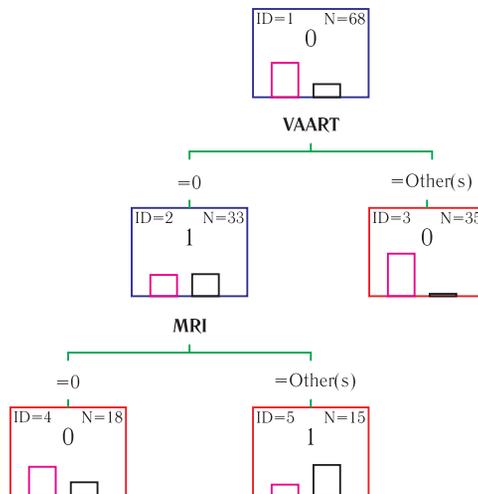


Рис. 7. Дерево (модель) № 3
Fig. 7. Tree (model) No. 3

ского алгоритма в дифференциальном поиске синдрома восстановления иммунитета с вовлечением центральной нервной системы.

Заключение. Наибольшую прогностическую ценность имела модель № 5, учитывающая такие МРТ-критерии СВИ, как начало АРТ менее 6 месяцев назад, отрицательная динамика на МРТ, краевое

МРТ головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологическими нарушениями, принимающих АРТ.

Необходимо расширение показаний и условий для проведения радиологических исследований головного мозга при подозрении на синдром восстановления иммунитета.

— 0
— 1

Tree 5 graph for IRIS_2gr

Num. of non-terminal nodes: 9, Num. of terminal nodes: 10

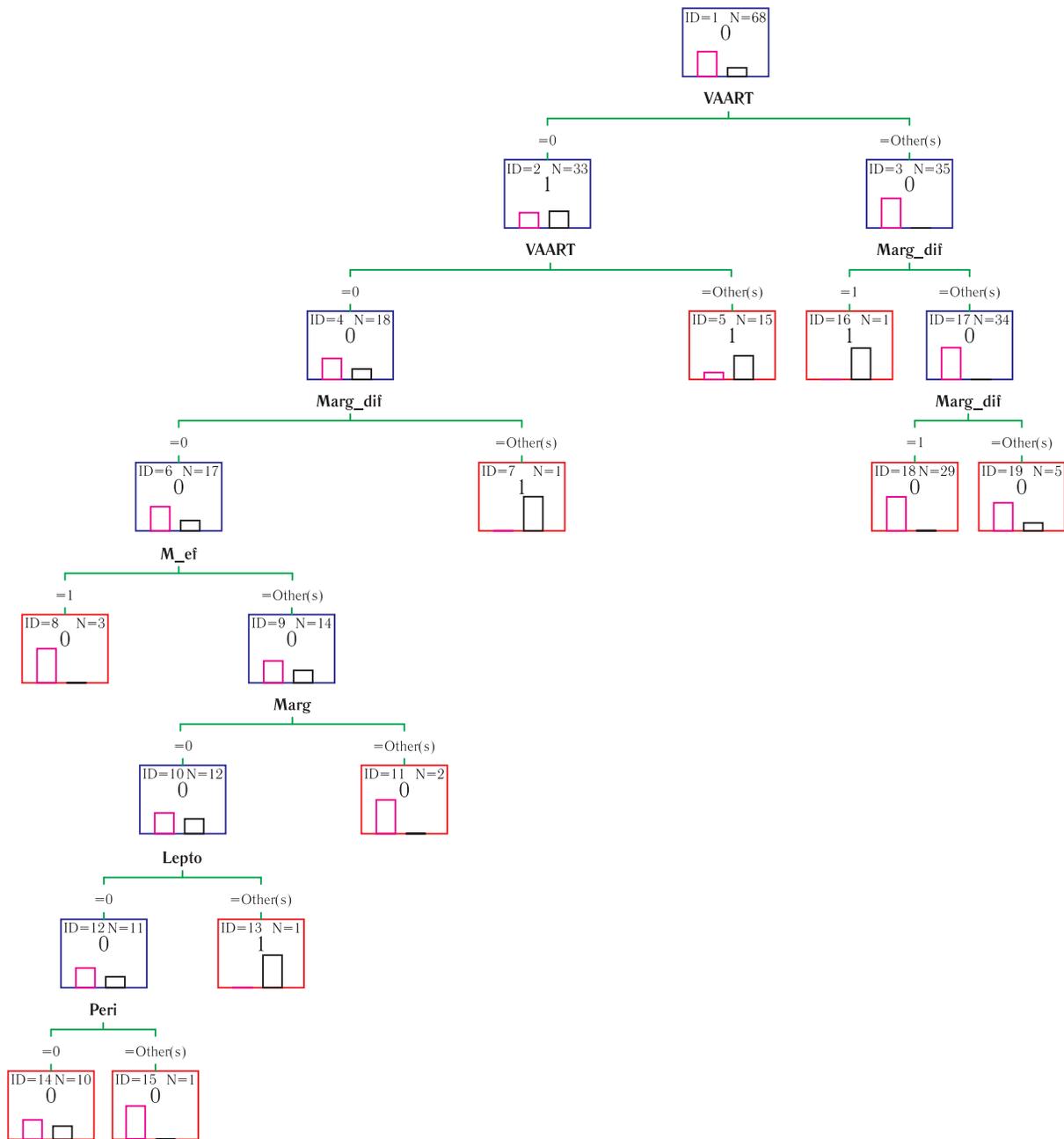


Рис. 8. Дерево (модель) № 5
Fig. 8. Tree (model) No. 5

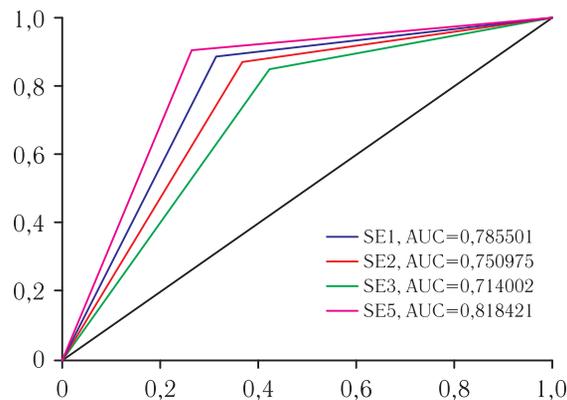


Рис. 9. Сопоставление ROC-кривых сравниваемых моделей. Наибольшее значение AUC присуще модели № 5
Fig. 9. Comparison of ROC curves of compared models. The highest AUC is inherent in model No. 5

Сравнительная характеристика прогностической ценности моделей

Table

Predictive value comparative characteristics of the models

Модель	SP Specificity	FPR=1-SP False Positive Rate=1 – Specificity	SE=TPR Sensitivity=True Positive Rate	AUC	Точность TP	Точность TN
1	0,684	0,315	0,887	0,786	0,959	0,684
2	0,632	0,368	0,870	0,751	0,959	0,631
3	0,579	0,421	0,849	0,714	0,918	0,579
5	0,737	0,263	0,900	0,818	0,918	0,737

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Howlett, W.P. Neurological disorders in HIV in Africa: a review // *Afr. Health Sci.* 2019. Vol. 19, No 2. P. 1953–1977.
- Боева Е.В., Беляков Н.А. Синдром восстановления иммунитета при ВИЧ-инфекции // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 2. С. 139–149. [Boeva E.V., Belyakov N.A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018. Vol. 8, No. 2, pp. 139–149 (In Russ.).]
- Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers // *Mach. Learn.* 2004. Vol. 31. P. 1–38.
- Zou K.H., Hall W.J., Shapiro D.E. Smooth non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curves for continuous diagnostic tests // *Stat. Med.* 1997. Vol. 16. P. 2143–2156.
- Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Боева Е.В., Семенова М.Д. современное звучание проблемы синдрома восстановления иммунитета на фоне АРВТ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018. Т. 10, № 2. С. 14–27. [Belyakov N.A., Trofimova T.N., Boeva E.V., Semenova M.D. The present day perception of the problem of immune restoration of upon ART. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, Vol. 10, No. 2, pp. 14–27 (In Russ.).]
- Kolson D. Neurologic Complications in Persons With HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy // *Top Antivir. Med.* 2017. Vol. 25, No 3. P. 97–101.
- Narvid J., Rehani B., Talbot J. F. Diagnostic Performance of Brain MRI in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome // *J. Neuroimaging.* 2016. Vol. 26. P. 303–308. doi: 10.1111/jon.12291.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 09.02.2021 г.

Авторский вклад в подготовку статьи:

Вклад в анализ данных — Г.В.Катаева. Вклад в сбор данных — Е.Г.Бакулина. Вклад в подготовку рукописи — Е.Г.Бакулина. Вклад в концепцию и план исследования — Т.Н.Трофимова. Вклад в выводы — Т.Н.Трофимова.

Сведения об авторах:

Бакулина Екатерина Геннадьевна — аспирант ИМЧ РАН; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9; e-mail: bakulina26region@gmail.com; ORCID 0000–0002–2336–8575, SPIN-код 9719–64448;

Катаева Галина Вадимовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения РФ; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 70; ORCID 0000–0003–0463–9832; SPIN-код 4770–6134;

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; директор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: TTrofimova-TN@sogaz-clinic.ru; ORCID 0000–0003–4871–2341; SPIN-код 9733–2755.

Открыта подписка на 1-е полугодие 2022 года.

Подписной индекс:

Объединенный каталог «Пресса России» 42177