

Диагностическая ценность повторной биопсии предстательной железы под fusion-контролем

А. В. Зырянов, А. А. Кельн, А. С. Суриков, А. В. Пономарев, А. В. Купчин, А. В. Лебедев, И. Б. Попов

Областной урологический центр, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»;
Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Цель исследования – раскрытие основных преимуществ совмещенной биопсии предстательной железы под магнитно-резонансным томографическим (МРТ) и ультразвуковым контролем, рассмотрение технических аспектов выполнения МРТ.

Материалы и методы. Достижения в области мультипараметрической МРТ привели к улучшению обнаружения опухолей предстательной железы. Слияние данных МРТ и трансректального ультразвукового исследования позволяет выполнить целенаправленную биопсию подозрительных областей. В работе проанализированы результаты fusion-биопсии 38 пациентов. Средний возраст больных составил 61,3 (44–70) года. Всем была выполнена как минимум 1 трансректальная биопсия предстательной железы. Среднее число биоптатов – 24,3 (17–30), среднее значение общего простатического специфического антигена перед проведением биопсии – 10,4 (0,20–34,16) нг/мл.

Результаты. Рак предстательной железы был диагностирован у 20 (52,7 %) пациентов. Лучшая выявляемость данного заболевания при повторной fusion-биопсии происходит из-за его локализованных форм (93,3 %).

Заключение. Fusion-биопсия позволяет точно определить патологическую стадию рака предстательной железы, сумму баллов по шкале Глисона и локализацию опухоли. Большинство опухолей, выявленных с помощью fusion-биопсии, были клинически значимыми, что дает возможность рекомендовать ее для пациентов с высоким риском развития рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магнитно-резонансная томография, таргетная биопсия, совмещенное изображение

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-71-75

The prognostic value of repeated prostate fusion biopsy

A. V. Zyryanov, A. A. Kel'n, A. S. Surikov, A. V. Ponomarev, A. V. Kupchin, A. V. Lebedev, I. B. Popov

Regional Urological Center "Neftyanik"; Build 1, 8 Yuriya Semovskikh St., Tyumen' 625000, Russia

Objective – disclosure of the main advantages of prostate biopsy under the magnetic resonance imaging (MRI) control, consideration of technical aspects of its implementation.

Materials and methods. Advances in multiparametric MRI have lead to improved detection of prostate tumors. The fusion of MRI data with transrectal ultrasound enables the targeted biopsy of suspicious areas. The results of fusion-biopsy were analyzed in 38 patients. The mean age of patients was 61.3 (44–70) years. All the patients underwent at least 1 transrectal prostate biopsies. The average number of biopsy cores was 24.3 (17–30), the average value of total prostate-specific antigen before saturation biopsy was 10,4 (0.20 to 34.16) ng/ml.

Results. Prostate cancer was diagnosed in 52.7 % of cases (20/38). Better prostate cancer detectability during repeated saturation biopsy generally occurred due to the localized forms of the disease (93.3 %).

Conclusion. Fusion biopsy allows prediction of a pathological stage of prostate cancer, Gleason grade of a tumor and its site localization with a greater probability. Most tumors detectable by saturation biopsy were clinically significant, which makes it possible to recommend fusion biopsy to some cohort of high prostate cancer risk patients.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance imaging, targeted biopsy, fusion image

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто диагностируемое злокачественное новообразование органов мочевой системы, занимающее 4-е место в структуре онкологической заболеваемости в нашей стране и 1-е место по темпам ее прироста в последние годы [1]. Основная проблема диагностики РПЖ – трудность выявления клинически значимых опухолей с помощью стандартных методов визуализации. Биопсия предстательной железы (ПЖ) под контролем

трансректального ультразвукового (ТРУЗ) исследования обычно проводится по причине высокого уровня простатического специфического антигена (ПСА) и зачастую выполняется из стандартных зон, в связи с чем порой не удается дифференцировать подозрительные участки. Однако из-за имеющихся мультифокальных форм роста РПЖ, сложности визуализации фокусов опухоли в органе, относительно невысокой специфичности ультразвукового метода и чувствительности стандартной биопсии ведется поиск

способов улучшения результативности последней. Кроме того, в мире возрастает число органосохраняющих операций в группах пациентов умеренного и низкого риска, вмешательства которым выполнены с применением фокальных методов лечения РПЖ и позволяют сохранить высокое качество жизни. В то же время на сегодняшний день отсутствуют надежные методы картирования ПЖ при планировании фокальной терапии РПЖ. Биопсия под магнитно-резонансным томографическим (МРТ)/ТРУЗ-контролем зачастую является референсным методом диагностики, при котором, несмотря на наличие клинических подозрений на РПЖ, стандартная биопсия или другие методики не позволяют подтвердить или исключить неопластический процесс. Данный вид биопсии дает возможность топографически точно локализовать процесс в пораженном органе и оценить степень его распространения.

Цель работы — раскрытие основных преимуществ совмещенной биопсии ПЖ под МРТ- и ультразвуковым контролем, рассмотрение технических аспектов ее выполнения, анализ литературных данных.

Материалы и методы

В период с сентября 2016 г. по март 2017 г. в отделении онкоурологии Областного урологического центра МСЧ «Нефтяник» 38 пациентам с повышенным содержанием в сыворотке крови ПСА и/или патологическими изменениями по данным мультипараметрической МРТ (мпМРТ) (по классификации PIRADS ≥ 3) была выполнена fusion-биопсия ПЖ. Ранее все больные были подвергнуты стандартной биопсии под ТРУЗ-контролем. Возраст пациентов составил 44–70 лет (средний возраст $61,3 \pm 6,5$ года). Уровень ПСА у данной группы больных — 0,20–34,16 нг/мл (в среднем $10,4 \pm 9,6$ нг/мл), средний объем ПЖ — 50,8 (29,2–98,0) см³. У 26 (68,2 %) пациентов диагностирован уровень ПСА в «серой зоне» — 4–10 нг/мл. Показаниями для проведения fusion-биопсии явились: отрицательные биопсии в анамнезе, но стойкое подозрение на РПЖ ($n = 12$ (31,5 %)); предраковые состояния после первичной биопсии — атипичная мелкоацинарная пролиферация ($n = 10$ (26,4 %)); простатическая интраэпителиальная неоплазия ($n = 16$ (42,1 %)).

На подготовительном этапе помимо стандартных процедур пациентам выполняли мпМРТ с внутривенным болюсным усилением, позволяющую выявлять участки патологического накопления контрастного препарата, подозрительные в отношении РПЖ. Принципиальным моментом в оценке МРТ-исследования считается срок его проведения после первичной биопсии. Для исключения ложных результатов необходимо придерживаться стандартных сроков — 1,0–1,5 мес. Именно в этот период явления геморрагического пропитывания ткани купируются полностью [2]. По дан-

ным литературы, обобщенная чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике РПЖ составляют 78–82 и 79–82 % соответственно [3]. Основная цель мпМРТ — определение и локализация изменений, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Результаты последних исследований показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размере опухоли <5 мм [4]. Данный метод включает комплекс T1- и T2-взвешенных изображений, изображений с динамическим контрастным усилением и диффузионно-взвешенных изображений, и является важным методом в визуализации РПЖ, что обеспечивает выполнение прицельной биопсии из подозрительных участков. Развитие целевых методов, включающих fusion-биопсию и программное обеспечение на основе МРТ-ТРУЗ, привело к улучшению диагностики рака по сравнению с предыдущими методами. Проведение этих диагностических процедур значительно упростило выявление клинически значимого рака по сравнению с систематическими повторными биопсиями под ТРУЗ-контролем [5].

При оценке томограмм и интерпретации данных МРТ используют унифицированную классификацию PIRADS. В PIRADSV2 клинически значимый РПЖ определяется при патоморфологическом исследовании как участок с суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) ≥ 7 (включая 3 + 4 с явной, но не доминирующей частью баллов по шкале Глисона 4), и/или с объемом ПЖ >0,5 см³, и/или с экстрапростатической инвазией [6].

Очаги клинически значимого рака в периферической зоне определяются в виде отграниченных очагов сниженного сигнала интенсивности, размером >1,5 см и признаками инвазивного роста [7]. Очаги клинически значимого рака в транзитной зоне характеризуются схожими магнитно-резонансными (МР) признаками. Для клинически значимого рака центральных отделов ПЖ характерно специфическое изменение структуры МР-сигнала по типу «растертого угля», при размере очагов >1,5 см, с признаками интра- и экстракапсулярного инвазивного роста [8, 9]. В соответствии с опубликованным руководством PIRADSV2 следует помнить, что целесообразность проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории PIRADS не менее 3. При категориях PIRADS 1 или PIRADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PIRADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только по данным мпМРТ, но и по показателям лабораторных исследований, результатам пальцевого ректального исследования, анамнезу и т. д. [10].

В нашем исследовании МРТ проведено с помощью высокопольного томографа Philips Achieva 1,5–3,0 ТХ без эндоректальной катушки, оснащенном

спектроскопическим модулем. Массив МР-спектров, полученных в результате сканирования, интерпретируются как подозрительные на опухоль или неподозрительные на основании превышения соотношения суммы уровней холина и креатина к цитрату медианы нормы в пределах 2 стандартных отклонений $(Cho + Cr)/Cit \geq 0,48 \pm 0,11$. В целях объективизации оценка МРТ-изображений проводится врачом-рентгенологом по общепринятой системе отчета и информации при визуализации ПЖ (PIRADS): изменения 3 балла выявлены у 23 (60,5 %) пациентов, 4 – у 8 (21,1 %), 5 – у 7 (18,4 %). В дальнейшем на основании этой информации генерируется карта изображения, на которой изменения ПЖ визуализируются в виде гипотенсивного участка. Это позволяет с максимальной точностью определить направление биопсии.

Техника fusion-биопсии ПЖ отличается от стандартной, является более сложной, травматичной и продолжительной, требует специального оборудования и анестезии, поэтому чаще ее выполняют пациентам, перенесшим ранее несколько стандартных отрицательных биопсий или больным, изначально выбравшим тактику фокального лечения. Пациента укладывают в дорзальное литотомическое положение, ему устанавливают уретральный катетер, который служит надежным анатомическим ориентиром. Проведение процедуры начинается с настройки программного обеспечения на рабочем компьютере и загрузки МРТ-изображений. Далее выбирают серию наиболее подходящих для исследования срезов, на которых выполняется разметка границ интересующих анатомических объектов: ПЖ, семенных пузырьков, уретры, прямой кишки, а также очаговых образований, подозрительных в плане РПЖ (рис. 1).



Рис. 1. Разметка границ анатомических структур на серии магнитно-резонансных сканов. Зеленой линией обозначен контур предстательной железы, желтой – контур уретры. Красной и фиолетовой линиями выделены гипохогенные участки, подозрительные в плане рака предстательной железы

Fig. 1. Boundaries of anatomical structures on a series of magnetic resonance scans. The green and yellow lines denote the contours of the prostate and urethra, respectively. The red and violet lines show the hypoechoic areas that are suspicious for prostate cancer

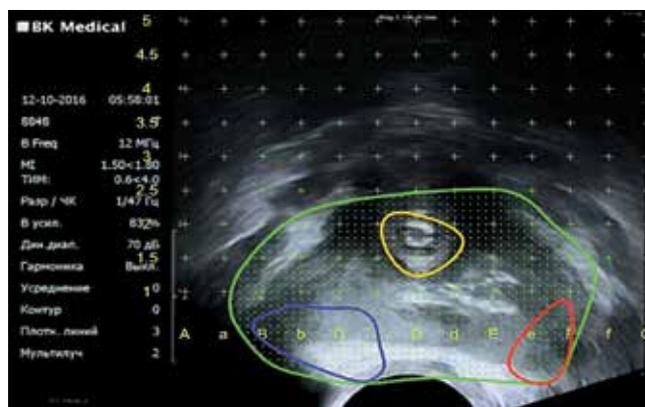


Рис. 2. Наложение ориентиров определенных магнитно-резонансных томограмм на online ультразвуковую модель визуального контроля
Fig. 2. Overlapping the landmarks detected by magnetic resonance tomograms on the online ultrasound model of visual control

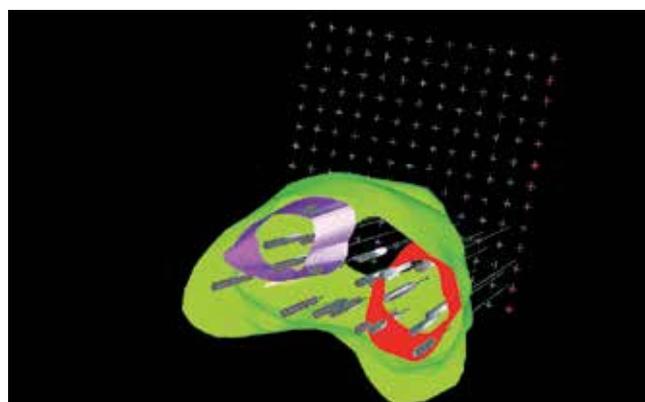


Рис. 3. Формат трехмерной визуализации: определены точки биопсии и объем забранного материала (зависимость от диаметра пункционной иглы) по отношению к выделенным очагам и предстательной железе
Fig. 3. Three-dimensional visualization: the biopsy points and sample volume (dependence of the puncture needle diameter) are determined in reference to the found foci and the prostate gland

Для формирования УЗ-визуализации в 2 плоскостях используют биплановый датчик, который устанавливают на рабочую платформу с подключением к ней степпера. После введения датчика в прямую кишку производят измерение размеров ПЖ, устанавливают решетку координат с последующей ее калибровкой. На следующем этапе выполняют сопряжение УЗ- и МР-изображений посредством компьютерной программы Biojet, так что в online-УЗ-режиме на обоих срезах мы можем распознавать «зоны интереса» (рис. 2).

Число и топика точек пункции определяет врач. Помимо очаговых образований, также выполняют биопсию нескольких неизмененных участков ПЖ. В ходе процедуры можно использовать как двухмерный, так и трехмерный режим (рис. 3).

Каждый забор материала регистрируется в программе с точными координатами места. По окончании формируется протокол, в котором сохраняется вся информация о проведенной диагностической процедуре.

Выявляемость рака предстательной железы методом fusion-биопсии

Detection of prostate cancer by fusion biopsy

Автор, год, ссылка Number, year, reference	Число пациентов Number of patients	Выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при стандартной биопсии, % Detection of clinically significant prostate cancer by standard biopsy, %	Выявляемость клинически значимого рака предстательной железы при fusion-биопсии, % Detection of clinically significant prostate cancer by fusion biopsy, %
N. Mendhiratta и соавт., 2015 [19] N. Mendhiratta et al., 2015 [19]	210	9	16
C. Arsovet и соавт., 2015 [20] C. Arsovet et al., 2015 [20]	104	25	26
S.S. Salamiet и соавт., 2015 [21] S.S. Salamiet et al., 2015 [21]	140	31	48
G.A. Sonn и соавт., 2014 [22] G.A. Sonn et al., 2014 [22]	105	15	21

Результаты и обсуждение

По результатам fusion-биопсии аденокарцинома ПЖ была диагностирована у 20 (52,7 %) пациентов, высокая простатическая интраэпителиальная неоплазия – у 12 (31,5 %) и доброкачественная гиперплазия в сочетании с хроническим воспалительным процессом – у 6 (15,8 %). Наибольший процент выявленного РПЖ отмечали при использовании схемы биопсии, состоящей из 24 точек. При увеличении числа полученных столбиков ткани с 24 до 26 и 39 выявляемость аденокарциномы составила 21,0; 21,0 и 10,5 % соответственно. Анализ полученных результатов показал, что у 4 (20 %) пациентов аденокарцинома локализовалась изолированно в 1 фрагменте ткани и у 3 (15 %) опухоль занимала ≤10 % ткани биоптата, у 7 (35 %) больных – в 2 фрагментах, у 3 (15 %) – в 3 фрагментах, у 3 (15 %) – в 4 фрагментах, у 2 (10 %) – в 5 фрагментах и у 1 (5 %) – в 7 фрагментах. Благодаря раздельному размещению получаемых фрагментов ткани было установлено, что наиболее часто (60 %) встречаемая локализация РПЖ отмечена в периферических отделах ПЖ. По результатам выполнения fusion-биопсии РПЖ с индексом Глисона 6, 7 и 8–10 диагностирован у 11 (55 %), 7 (35 %) и 2 (10 %) пациентов соответственно. Индекс Глисона 7 подразделялся на 2 группы: у 2 (10 %) пациентов были паттерны 3 + 4, у 5 (25 %) – 4 + 3. Выявляемость аденокарциномы по данным МРТ-изображений, соответствующим PIRADS 3, составила 25 % (n = 5), PIRADS 4 – 40 % (n = 8), PIRADS 5 – 35 % (n = 7).

По результатам исследований, в том числе проспективных рандомизированных, определены

позиции, обоснованные результатами выполнения fusion-биопсии у групп пациентов.

- Прицельная промежностная биопсия позволяет выявить клинически значимый РПЖ чаще, чем стандартная трансректальная методика [11–13].
- Fusion-биопсия имеет высокую эффективность при обнаружении опухолей передней зоны ПЖ, которые при классическом подходе не диагностируются в 77 % случаев [14].
- Fusion-биопсия является оптимальным диагностическим исследованием у пациентов с большим объемом ПЖ (>40 см³) [15, 16].
- Таргетная биопсия позволяет производить качественный отбор пациентов для возможного фокального лечения [17, 18].

Эффективность fusion-биопсии ПЖ, по данным литературы, представлена в таблице.

Из достигнутого консенсуса Европейской ассоциации урологов (EAU) и группы экспертов, специализирующихся на заболеваниях рака предстательной железы в области абдоминальной радиологии (SAR), следует, что при выполнении повторной таргетной биопсии частота обнаружения РПЖ составляет 16–54 %, а клинически значимого РПЖ (индекс Глисона ≥7) – 16–40 %.

Заключение

Выполнение повторной fusion-биопсии ПЖ позволяет диагностировать РПЖ у 52,7 % пациентов, перенесших ранее 1 стандартную трансректальную биопсию. Улучшение выявляемости РПЖ при проведении повторной fusion-биопсии происходит в основном за счет локализованных форм РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Latifoltojar A., Dikaos N., Ridout A. et al. Evolution of multi-parametric MRI quantitative parameters following transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(4):343–51.
3. Vargas H.A., Hötter A.M., Goldman D.A. et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADSv2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2016;26(6):1606–12. DOI: 10.1007/s00330-015-4015-6. PMID: 26396111.
4. Зырянов А.В., Пономарев А.В., Кельн А.А. и др. Таргетная биопсия предстательной железы под fusion-MPT-УЗ контролем. Вестник Российской науки научного центра рентгенрадиологии Минздрава России 2016;16(4). [Zyryanov A.V., Ponomarev A.V., Kel'n A.A. et al. Target biopsy of the prostate gland under fusion MRT-US control. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii* = Bulletin of the Russian Research Center of X-ray Radiology of the Ministry of Health of Russia 2016;16(4). (In Russ.)].
5. Le J.D., Huang J., Marks L.S. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer *Asian J Androl* 2014;16(4):522–9. DOI: 10.4103/1008-682X.122864. PMID: 24589455.
6. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728–34. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.021. PMID: 23680307.
7. Ren J., Yang Y., Zhang J. et al. T(2) – weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. *Future Oncol* 2013;9(4):585–93. DOI:10.2217/fon.13.14. PMID: 23560380.
8. Akin O., Sala E., Moskowitz C.S. et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239(3):784–92. DOI: 10.1148/radiol.2392050949. PMID: 16569788.
9. Мищенко А.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. и др. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSv2. Онкоурология 2016;12(1):81–9. [Mishchenko A.V., Rubtsova N.A., Alekseev B.Ya. et al. A system of a unified approach to interpreting prostate magnetic resonance imaging according to the PI-RADSv2 guidelines. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2016;12(1):81–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-81-89.
10. D'Amico A.V., Tempany C.M., Cormack R. et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;164(2):385–7. PMID: 10893591.
11. Boesen L., Noergaard N., Chabanova E. et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy. *Scand J Urol* 2015;49(1):25–34. DOI: 10.3109/21681805.2014.925497. PMID: 24922550.
12. Cool D.W., Zhang X., Romagnoli C. et al. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy. *AJR* 2015;204(1):83–91. DOI: 10.2214/AJR.14.12681. PMID: 25539241.
13. Salami S.S., Ben-Levi E., Yaskiv O. et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU international* 2015;115(4):562–70. DOI: 10.1111/bju.12938. PMID: 25252133.
14. Penzkofer T., Tuncali K., Fedorov A. et al. Transperineal in-bore 3-T MR imaging-guided prostate biopsy: a prospective clinical observational study. *Radiology* 2015;274(1):170–80. DOI: 10.1148/radiol.14140221. PMID: 25222067.
15. De Gorski A., Mozer P., Rouprêt M. et al. En cas de première série de biopsies de prostate, les biopsies prostatiques ciblées par voie transrectale avec fusion écho/IRM ont un meilleur rendement que les biopsies standard pour la détection de cancer significatif dans les prostatites >40 mL. *Progrès en Urologie* 2014;11:108.
16. Diaz W.A., Hoang A.N., Turkbey B. Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? *J Urol* 2015;193(4):1444–6. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.122. PMID: 25582380.
17. Matsuoka Y., Numao N., Saito K. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiablativ focal therapy. *Eur Urol* 2014;65(1):186–92. DOI: 10.1016/j.euro.2012.10.010. PMID: 23084330.
18. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement by AUA and SAR. *J Urol* 2016;196(6):1613–8. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.079. PMID: 27320841.
19. Mendhiratta N., Meng X., Rosenkrantz A.B. et al. Pre-biopsy MRI and MRI-ultrasound fusion-targeted prostate biopsy in men with previous negative biopsies: impact on repeat biopsy strategies. *Urology* 2015;31. PMID: 26335497.
20. Arsov C., Rabenalt R., Blondin D. et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI) – guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol* 2015;23. PMID: 26116294.
21. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P. et al. Prostate magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging targeted biopsy in patients with a prior negative biopsy: a consensus statement of the american urological association and the society of abdominal radiology's prostate cancer disease focused panel. *J Urol* 2016;16.
22. Sonn G.A., Chang E., Natarajan S. et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65(4):809–15. DOI: 10.1016/j.euro.2013.03.025. PMID: 23523537.

Статья поступила: 10.04.2017. Принята в печать: 04.07.2017.

Article received: 10.04.2017. Accepted for publication: 04.07.2017.