

Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Бичурина Д.М.¹, Гайдукова И.З.², Патрикеева Д.А.¹, Ребров А.П.¹

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Цель исследования — оценка функции почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП), принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повторными короткими курсами по поводу интенсивной боли в спине.

Пациенты и методы. В исследование включено 97 пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП по поводу боли в спине (основная группа). Группу контроля составили здоровые лица, не использовавшие НПВП в течение последнего года, сопоставимые с пациентами основной группы по возрасту и полу (n=40). Оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПІ и маркеры почечного повреждения (альбуминурия и глобулинурия).

Результаты. В основной группе СКФ была снижена у 61 (62,9%) пациента до <90 мл/мин/1,73 м², у 11 (11,3%) — до <60 мл/мин/1,73 м², средняя величина СКФ — 77,5 [68,0; 89,0] мл/мин/1,73 м²; в контрольной группе уменьшение СКФ до 89–60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано в 35 (62,5%) случаях, в остальных 15 (37,5%) наблюдениях этот показатель составил >90 мл/мин/1,73 м², средняя СКФ — 82,5 [70,8; 90,0] мл/мин/1,73 м² (p>0,05 для всех попарных сравнений). Снижение СКФ до <60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 11 (11,3%) больных основной группы и не наблюдалось в контрольной группе (p=0,026). Повышение уровня альбуминурии отмечено у 74 (76,3 %) пациентов с ДДЗП и у 9 (22,5%) здоровых (p<0,05). Отношение альбумин/креатинин в основной группе равнялось 57,1 [33,8; 82,4] мг/г, в контрольной — 25,0 [17,5; 32,9] мг/г (p<0,0001). Увеличение уровня глобулинурии установлено у всех пациентов с ДДЗП и только у 3 (7,5%) здоровых обследованных. Отношение глобулин/креатинин в основной группе составило 134,7 [77,5; 197,7] мг/г, в контрольной — 12,9 [0,5; 18,1] мг/г (p<0,0001).

Выводы. Снижение СКФ до <60 мл/мин/1,73 м² у пациентов, принимающих НПВП по поводу боли в спине, обусловленной ДДЗП, наблюдается чаще, чем у здоровых. При сопоставимой СКФ уровень маркеров почечного повреждения в основной группе был значительно выше, чем в контрольной, что свидетельствует о наличии у больных с ДДЗП, принимающих НПВП, субклинических тубулоинтерстициальных и клубочковых изменений.

Ключевые слова: боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; почечное повреждение; дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Бичурина ДМ, Гайдукова ИЗ, Патрикеева ДА, Ребров АП. Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Современная ревматология. 2018;12(3):94–97.

Repeated short cycles of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney injury in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases

Bichurina D.M.¹, Gaydukova I.Z.², Patrikeeva D.A.¹, Rebrov A.P.¹

¹Department of Inpatient Therapy, Faculty of General Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²E.E. Eikhvald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Objective: to evaluate kidney function in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases (SDDDs) who take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as repeated short cycles of treatment for severe back pain.

Patients and methods. The investigation enrolled 97 patients with SDDDs who took NSAIDs for back pain (a study group). A control group consisted of sex- and age-matched healthy individuals who had not used NSAIDs within the past year (n=40). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the CKD-EPI equation and markers of kidney injury (albuminuria and globulinuria) were measured.

Results. In the study group, GFR was decreased to <90 ml/min/1.73 m² in 61 (62.9%) patients, to <60 ml/min/1.73 m² in 11 (11.3%); the mean GFR was 77.5 [68.0; 89.0] ml/min/1.73 m²; in the control group, a decline in GFR to 89–60 ml/min/1.73 m² was recorded in 35 (62.5%) cases; this indicator was >90 ml/min/1.73 m² in the remaining 15 (37.5%) cases; the mean GFR was 82.5 [70.8; 90.0] ml/min/1.73 m² (p>0.05 for all pairwise comparisons). A decrease in GFR to <60 ml/min/1.73 m² was found in 11 (11.3%) patients in the study group and in nobody

in the control group ($p=0.026$). Elevated albuminuria was noted in 74 (76.3%) patients with SDDs and in 9 (22.5%) healthy individuals ($p<0.05$). Albumin/creatinine ratio was 57.1 [33.8; 82.4] mg/g in the study group and 25.0 [17.5; 32.9] mg/g in the control group ($p<0.0001$). Increased globulinuria was established in all the patients with SDDs and only in 3 (7.5%) healthy examinees. Globulin/creatinine ratio was 134.7 [77.5; 197.7] mg/g in the study group and 12.9 [0.5; 18.1] mg/g in the control group ($p<0.0001$).

Conclusion. A decline in GFR to <60 ml/min/1.73 m² was more often seen in the patients taking NSAIDs for spine pain caused by SDDs than in the healthy individuals. In case of comparable GFR, the level of kidney injury markers was significantly higher in the study group than that in the control group, which suggests that patients with SDDs who take NSAIDs have subclinical tubulointerstitial and glomerular changes.

Keywords: back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; kidney injury; spinal degenerative-dystrophic diseases.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Bichurina DM, Gaydukova IZ, Patrikeeva DA, Rebrov AP. Repeated short cycles of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney injury in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):94–97.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-94-97

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в клинической практике для лечения боли различного генеза, они оказывают анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Вместе с тем хорошо известно, что даже кратковременный прием НПВП ассоциируется с развитием ряда класс-специфических нежелательных реакций (НР), многие из которых представляют угрозу для жизни и могут сокращать ее продолжительность [1]. Важное место среди таких НР занимают осложнения со стороны почек [2–6]. Нефропатия, ассоциированная с приемом НПВП, чаще всего проявляется острым почечным повреждением, которое подробно изучено, в то же время данных о хроническом повреждении почек на фоне приема НПВП существенно меньше [2–12].

Для лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП) применяются короткие курсы НПВП, которые при рецидивах болевого синдрома могут повторяться до нескольких раз в год. Вопрос о возможности развития субклинического повреждения почек при проведении повторных коротких курсов НПВП остается открытым. В связи с этим раннее выявление признаков поражения почек позволит своевременно скорректировать терапию и снизить вероятность возникновения серьезной нефропатии у пациентов, вынужденных принимать НПВП повторными курсами. Изучение частоты и характера нефропатии у лиц, принимающих НПВП и имеющих факторы риска ее развития, представляется актуальной задачей.

Цель исследования — оценка функции почек у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП повторными короткими курсами для купирования боли в спине.

Пациенты и методы. Основную группу составили 97 пациентов 18–65 лет с ДДЗП (коды МКБ-10 M51.1, M54.4), получавших НПВП и находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). Все пациенты испытывали боль, интенсивность которой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла $>4,0$ балла. Пациенты использовали НПВП не менее 7 дней за последние 30 дней, при этом ранее им уже назначали не менее трех курсов НПВП (по 7–14 дней) в течение года, предшествовавшего настоящему обследованию. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, не принимавших НПВП на протяжении последнего года. Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице. Обследованные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска (уро-

вень артериального давления, индекс массы тела, содержание общего холестерина, курение).

В исследование не включали пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника (анкилозирующий спондилит и др.), аномалиями строения позвоночника, заболеваниями мочевыделительной системы (острые и хронические воспалительные заболевания, мочекаменная болезнь, нарушения развития, опухоли, гломерулонефрит, острая и хроническая почечная недостаточность, амилоидоз и др.), травмами или онкологическими заболеваниями, другой хронической патологией в стадии обострения (язвенная болезнь, хронический холецистит и др.), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (III–IV класс по NYHA), инфекционными заболеваниями и беременностью.

Проводили объективное обследование пациентов. Изучали следующие параметры: биохимический анализ крови с определением уровня креатинина в сыворотке крови и моче по методу Яффе на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием реагентов фирмы DiaSys; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13]; уровень α -микроглобулина в моче (аппарат Hitachi 912) с расчетом отношения глобулин/креатинин мочи (в мг/г) и уровень альбумина в утренней порции мочи (аппарат Hitachi 912) с расчетом отношения альбумин/креатинин мочи (в мг/г). Вычисляли индекс приема НПВП ASAS (Assessment Spondyloarthritis International Society) за год, предшествовавший настоящему обследованию [14].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, применяли расчет Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерии Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, χ^2 .

Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. У 61 (62,9 %) пациента основной группы выявлено снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м². У лиц контрольной группы СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрирована в 35 (62,5 %) наблюдениях (различия недо-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Клиническая характеристика обследованных основной и контрольной групп

Показатель (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Основная группа (n=97)	Контрольная группа (n=40)	p
Возраст, годы	48,5 [38,5; 55,0]	51,0 [45,5; 55,0]	0,17
ИМТ, кг/м ²	27,9 [24,2; 31,1]	26,2 [24,0; 30,8]	0,32
Общий холестерин, моль/л	5,6 [4,8; 6,3]	5,0 [4,3; 6,0]	0,48
Креатинин, мкмоль/л	90,5 [82,0; 99,0]	86,5 [78,0; 96,0]	0,42
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	77,5 [68,0; 89,0]	82,5 [70,8; 90,0]	0,59
Индекс Даугадоса за год, %	4,5 [1,9; 20,0]	–	–
Число курсов НПВП за год, предшествовавший исследованию	4,0 [3,0; 6,0]	–	–

верны). Уменьшение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имелось у 11 (11,3%) больных основной группы и не выявлено у здоровых (p=0,026). Распределение пациентов по степени снижения СКФ представлено на рисунке. Средняя СКФ у пациентов основной и контрольной групп была сопоставима (см. таблицу).

У пациентов с ДДЗП установлено повышение уровня альбумина и глобулина. Возрастаение уровня альбумина в моче выявлено у 74 (76,3%) больных и у 9 (22,5%) здоровых. У 23 (23,7%) пациентов основной группы отношение альбумин/креатинин не превышало 30 мг/г, у 72 (74,2%) больных составляло от 30 до 300 мг/г, а отношение альбумин/креатинин мочи >300 мг/г зарегистрировано у 2 (2,1%) пациентов. Медиана отношения альбумин/креатинин мочи у пациентов основной группы равнялась 57,1 [33,8; 82,4] мг/г, у лиц контрольной группы – 25,0 [17,5; 32,9] мг/г (p<0,0001).

Повышение уровня глобулина наблюдалось у 100% пациентов основной группы и у 3 (7,5 %) обследованных контрольной группы (p<0,0001). Медиана для отношения микроглобулин/креатинин мочи у пациентов с ДДЗП составила 134,7 [77,5; 197,7] мг/г, у здоровых лиц – 12,9 [0,5; 18,1] мг/г (p<0,0001).

Установлено, что у пациентов основной группы при уровне альбумина <30 мг/г (n=23) уровень глобулина был значительно выше, чем у лиц контрольной группы (n=31) при тех же значениях альбуминурии (79,49 [61,3; 112,5] и 12,9 [9,6; 14,8] мг/г соответственно; p<0,0001).

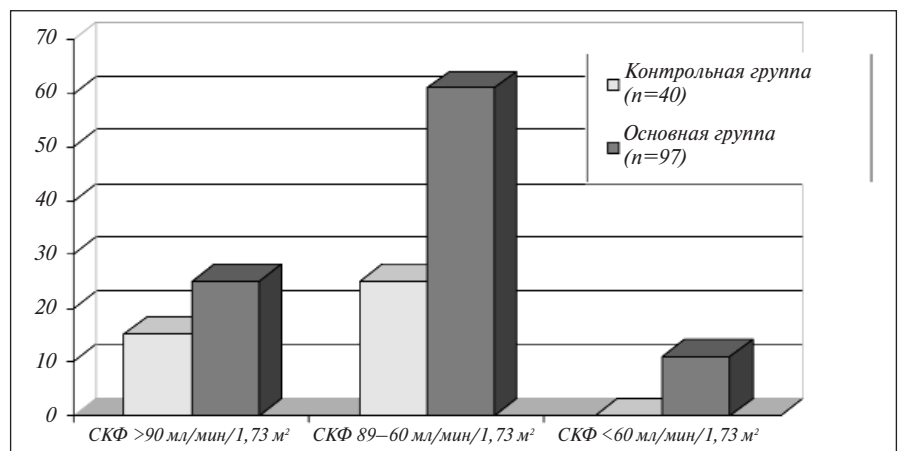
В целом признаки клубочкового повреждения (СКФ <90 мл/мин/1,73м² и/или наличие альбуминурии >30 мг/г) имелись у 95 (97,9%) больных с ДДЗП.

Обсуждение. Частота повреждения почек и/или умеренное снижение СКФ в общей популяции неуклонно растет [9], в том числе за счет увеличения случаев лекарственного повреждения почек. Поражение тубулоинтерстициального аппарата почек, вызванное приемом НПВП, в основном диагностируется, когда оно уже необратимо и необходимо проведение заместительной почечной терапии [12]. Поэтому предпринятая нами попытка

выявления доклинического поражения почек у пациентов, принимающих нефротоксичные препараты, представляется весьма важной. Повреждение почек у пациентов с ДДЗП ранее практически не исследовалось, хотя эти больные систематически используют НПВП (постоянно или курсами). Есть данные, что пациенты с ДДЗП имеют более выраженное повреждение почек, чем больные с иным генезом хронической боли в спине [7]. При этом прекращение приема НПВП может остановить прогрессирование почечного повреждения и в некоторых случаях привести к улучшению или восстановлению функции почек [5, 11].

При различных заболеваниях, сопровождающихся болью в спине, режим приема НПВП может быть разным. Больные с ДДЗП, как правило, используют НПВП короткими курсами, иногда самостоятельно («по требованию»), нередко меняя и комбинируя препараты, создавая «лекарственный хаос».

Повышение уровня альбумина независимо от СКФ является одним из факторов, ассоциирующимся с риском развития фатальных осложнений [6]. Известно, что альбуминурия указывает на повреждение почек, исходом которого может быть нефросклероз [15–19]. В связи с этим столь важно выявленное в нашем исследовании субклиническое поражение почек у больных, принимающих НПВП короткими



Число обследованных с различной СКФ в основной и контрольной группах. Различия в числе лиц со СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² в основной и контрольной группах недостоверны (p≥0,05) для всех попарных сравнений; различия в числе лиц со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в основной и контрольной группах достоверны (χ²=4,9; p=0,026)

курсами. Вызывает интерес и стадийность нарушения функции почек у таких пациентов. Ранее продемонстрировано, что повреждение тубулоинтерстиция почек при некоторых системных заболеваниях наступает раньше поражения клубочкового аппарата [8, 10]. Установленное в нашем исследовании повышение уровня глобулина даже у пациентов с оптимальным или незначительно увеличенным уровнем альбумина может свидетельствовать о том, что поражение тубулоинтерстициального аппарата почек на фоне приема НПВП предшествует снижению СКФ. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными в указанных выше работах Н.С. Киршиной и Л.Т. Пименова [8], а также А.Э. Мациониса и соавт. [10].

Оценка возможности обратного развития поражения почек после прекращения приема НПВП или динамики дальнейших тубулоинтерстициальных нарушений при продолжении приема НПВП дизайном настоящей работы не предусмотрена. Вместе с тем неясно, сохранятся ли

снижение СКФ после отмены НПВП. Неизвестно также, является ли установленное нами изменение функции почек проявлением острого или хронического почечного повреждения. В связи с этим необходимо продолжить изучение в динамике особенностей функции почек на фоне разных режимов приема НПВП, а также состояния почек у таких пациентов, желательно с оценкой морфологических нарушений.

Выводы. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у пациентов, принимающих НПВП по поводу боли в спине, обусловленной ДДЗП, наблюдается чаще, чем у здоровых, не принимающих НПВП. При сопоставимой СКФ уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, были значимо выше, чем у здоровых обследованных, что свидетельствует о наличии у таких пациентов субклинических тубулоинтерстициальных и клубочковых изменений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191. Epub 2011 Jul 21.
- Bennet WM, Burdmann EA, Andoh TE, et al. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9 Suppl 4:141-5.
- Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956.
- Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSION.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
- Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. The burden of nephrotoxic drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: a retrospective population-based study in Southern Italy. *PLoS One*. 2014 Feb 18;9(2):e89072. doi: 10.1371/journal.pone.0089072. eCollection 2014.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лебединская ОА и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической болью в спине, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;(1):40-4. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Chronic kidney disease in patients with chronic back pain taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2016;(1):40-4. (In Russ.)].
- Киршина НС, Пименов ЛТ. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2009;(3):21-5. [Kirshina NS, Pimenov LT. Phasing of renal dysfunction and anemia in patients with chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2009;(3):21-5. (In Russ.)].
- Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Москва; 2012. 78 с. [Shvetsov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES. *Khronicheskaya bolezni' pochek i nefroprotektivnaya terapiya* [Chronic kidney disease and renal protection therapy]. Moscow; 2012. 78 p.]
- Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. Нефрология. 2007;20(3):53-6. [Matsionis AE, Batyushin MM, Povilaitite PE, Litvinov AS. Morphological analysis of pathological changes in the kidneys depending on the duration of arterial hypertension. *Nefrologiya*. 2007;20(3):53-6. (In Russ.)].
- Тареева ИЕ, редактор. Нефрология: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 688 с. [Tareeva IE, editor. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Nephrology: guidelines for physicians]. Moscow: Meditsina; 2000. 688 p.]
- Шишкин АН. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003;(2):28-31. [Shishkin AN. Analgesic nephropathy: a hidden threat. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2003;(2):28-31. (In Russ.)].
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
- Dougados M, Wood E, Gossec L, et al. Discriminant Capacity of Clinical Efficacy and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-sparing Endpoints, Alone or in Combination, in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2361-8. doi: 10.3899/jrheum.150378. Epub 2015 Nov 15. doi:10.3899/jrheum.150378.
- Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens*. 2002 Mar;20(3):353-5.
- Raine AE. Hypertension and the kidney. *Br Med Bull*. 1994 Apr;50(2):322-41.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a non-diabetic population. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11(10):1882-8.
- Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609-16. doi: 10.1001/jama.293.13.1609
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.

Поступила 28.01.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.