

# Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

А.В. Тиханкова ✉, А.В. Борсуков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Смоленск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить диагностическую эффективность КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

**Дизайн:** открытое рандомизированное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человек: пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым было проведено КУУЗИ; пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым не было проведено КУУЗИ для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения; пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ для определения стандартизированных параметров исследования. В качестве референтных методов служили биопсия печени и эластография сдвиговых волн.

**Результаты.** Наибольшие изменения параметров контрастирования наблюдались у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR. Установлено, что наиболее высоким диагностическим потенциалом обладает оценка качественных параметров по предложенной стандартизированной программе, а среди количественных параметров — значения разницы количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах (начало артериальной фазы, время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, максимальная интенсивность накопления контрастного препарата, время полувыведения контрастного препарата).

**Заключение.** Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах.

**Ключевые слова:** контраст-усиленное ультразвуковое исследование, хронические вирусные гепатиты, контрастный препарат, артериальная фаза, портальная венозная фаза, поздняя венозная фаза, качественные параметры, количественные параметры.

**Для цитирования:** Тиханкова А.В., Борсуков А.В. Диагностическая эффективность контраст-усиленного ультразвукового исследования у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Доктор.Ру. 2023;22(2):39–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

## Diagnostic Efficacy of Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Chronic Viral Hepatitis

A.V. Tikhankova ✉, A.V. Borsukov

Smolensk State Medical University; 28 Krupskoy Str., Smolensk, Russian Federation, 214019

## ABSTRACT

**Aim:** to determine the diagnostic efficiency of contrast-enhanced ultrasound of the liver in patients with chronic viral hepatitis B and C.

**Study Design:** open randomized study.

**Materials and methods.** 240 people were examined on the basis of the Smolensk Clinical Hospital No. 1 from 2019 to 2021: patients with chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound; patients with chronic viral hepatitis who have not been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the diagnostic effectiveness of the method in assessing the complicated course development, patients without chronic viral hepatitis who have been examined by contrast-enhanced ultrasound to determine the standardized CEUS parameters. Liver biopsy and shear wave elastography were used as reference methods.

**Results.** It was found that the greatest changes in contrast-enhanced ultrasound parameters were observed in patients with F4 fibrosis stage according to the METAVIR score. It was also found that the assessment of qualitative parameters according to the proposed standardized program has the highest diagnostic potential, and among the quantitative parameters — the difference of quantitative parameters in the proximal and distal zones (time of arrival, time to peak, peak intensity, half-time washout).

**Conclusion.** The use of a contrast agent increases the value of the ultrasound method in the diagnostic algorithm for patients with chronic viral hepatitis.

**Keywords:** contrast-enhanced ultrasound, chronic viral hepatitis, contrast agent, arterial phase, portal venous phase, late venous phase, qualitative parameters, quantitative parameters.

**For citation:** Tikhankova A.V., Borsukov A.V. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound in patients with chronic viral hepatitis. Doctor.Ru. 2023;22(2):39–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-39-44

## ВВЕДЕНИЕ

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) является одним из методов ультразвуковой диагностики, широко используемым в различных областях медицины, прежде всего в гепатологии [1–3]. КУУЗИ обладает хорошей

переносимостью, в отличие от других диагностических методов (мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография), поскольку метаболизм ультразвуковых контрастных препаратов не связан с мочевыделительной системой, не содержит йод, не вызывает

✉ Тиханкова Анна Витальевна / Tikhankova, A.V. — E-mail: annatikh67@mail.ru



аллергические реакции [1, 4, 5]. Микропузырьки контрастного препарата очень малы, их диаметр не больше эритроцитов, что способствует их проникновению в капилляры и расширению диагностических возможностей ультразвукового метода [6, 7]. Это позволяет использовать КУУЗИ при нарушениях структуры печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с целью анализа состояния кровотока в различных участках паренхимы [6–10]. Таким образом, КУУЗИ может служить методом ранней неинвазивной диагностики при заболеваниях печени для комплексной оценки состояния паренхимы [11–14].

**Цель исследования** — определение диагностической эффективности КУУЗИ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019–2021 гг. на базе ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска были обследованы 240 человека. Всем пациентам, участвующим в исследовании, было проведено мультимодальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (В-режим, доплерография сосудов, эластография), включая КУУЗИ с оценкой качественных и количественных параметров (кроме пациентов 2-й группы).

Выделены 3 группы пациентов (табл. 1):

— 1-я группа (n = 125) — пациенты с хроническими вирусными гепатитами, которым были проведены КУУЗИ и ультразвуковая эластография 2D-SWE, 42 пациентам также осуществлена чрескожная биопсия печени:

- 1-я подгруппа (n = 58) — пациенты с хроническим вирусным гепатитом В;
- 2-я подгруппа (n = 67) — пациенты с хроническим вирусным гепатитом С;

— 2-я группа (n = 50) — пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, которым не проводилось КУУЗИ печени;

— 3-я группа (n = 65) — пациенты без хронических вирусных гепатитов, которым было проведено КУУЗИ.

Критерии включения в исследование для пациентов 1-й и 2-й групп:

- установленные диагнозы хронических вирусных гепатитов В и С на протяжении последних 6 мес, определение вирусной нагрузки и генотипа при HCV-инфекции;
- отсутствие ранее проведенной терапии, включая противовирусную;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Выделение 2-й группы было необходимо для определения диагностической эффективности метода в оценке развития осложненного течения (формирование цирроза, осложнений — асцита, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода).

Основными нозологическими формами у пациентов 3-й группы являлись хронический гастрит (41,54%), хронический дуоденит (30,77%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (15,38%), хронический некалькулезный холецистит (12,31%).

Критерии включения в качестве 3-й группы:

- отсутствие HCV и HBV-инфекции;
- отсутствие в анамнезе указаний на наличие признаков алкогольного, токсического, холестатического, аутоиммунного гепатита, а также алкогольной болезни и неалкогольной жировой болезни печени; отсутствие признаков острых и обострения хронических заболеваний на момент исследования, отсутствие указаний на наличие инфекционных, аллергических и иммунодефицитных состояний;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного добровольного согласия на обследование.

Критерии исключения:

- общее тяжелое состояние пациента;
- наличие аутоиммунной и эндокринной патологии, заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции;
- органические нарушения центральной нервной системы;
- беременность;
- сочетанная HCV- и HBV-инфекция;
- возраст младше 18 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия пациента на обследование.

Для оценки соответствия параметров КУУЗИ данным, полученным по результатам референтных методов, использовался коэффициент согласия каппа Кохена.

Качественные параметры оценивали в баллах от 1 (норма) до 5 (цирроз) по предложенной стандартизированной программе [15]. В IV, V, VI, VII сегментах печени анализировали следующие параметры: в артериальную фазу оценивали наличие/отсутствие деформации сосудистого рисунка, симметричность накопления контрастного препарата; в портальную и позднюю венозную фазы — общую интенсивность контрастирования, краевое ослабление визуализации, наличие очагов неоднородного контрастирования и задержки выведения контрастного препарата.

Таблица 1 / Table 1

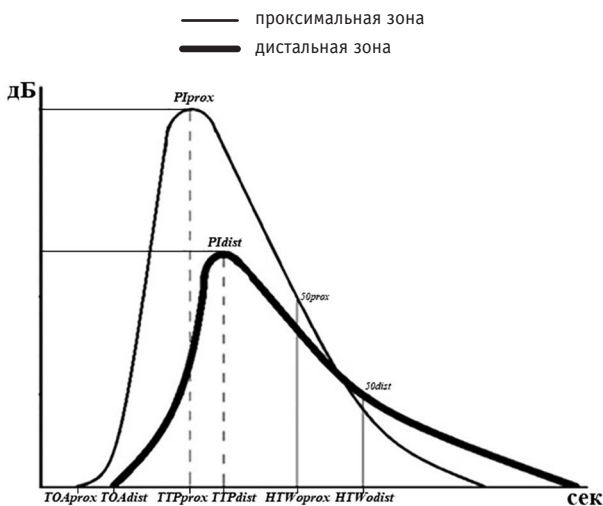
### Общая клиническая характеристика пациентов и референтных методов General clinical characteristics of patients and reference methods

Группа	Мужчины		Женщины		Средний возраст, лет
	абс.	%	абс.	%	
1-я группа (n = 125):	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
• 1-я подгруппа (n = 58)	35	60,35	23	39,65	43,71 ± 9,64
• 2-я подгруппа (n = 67)	40	59,70	27	40,30	45,12 ± 11,22
• биопсия (n = 42)	30	71,43	12	28,57	49,71 ± 10,82
• ультразвуковая эластография 2D-SWE (n = 125)	75	60,00	50	40,00	44,42 ± 10,43
2-я группа (n = 50)	28	56,00	22	44,00	42,41 ± 10,37
3-я группа (n = 65)	27	41,54	38	58,46	44,32 ± 11,22

Оценка количественных параметров проводилась в проксимальных и дистальных зонах в зависимости от расположения относительно магистральных сосудов с дальнейшим автоматическим анализом полученных результатов и построением кривых накопления контрастного препарата (рис. 1). На полученных кривых определяли стандартные точки оценки количественных параметров контрастирования в проксимальных и дистальных зонах, а также их разницу: начало артериальной фазы (time of arrival — TOA), время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (time to peak — TTP), максимальная интенсивность накопления контрастного препарата (peak intensity — PI)

Рис. 1. Кривые накопления контрастного препарата в проксимальных и дистальных зонах с оценкой начала артериальной фазы (с), времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (с), максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (дБ) и времени полувыведения контрастного препарата (с) [2]

Fig. 1. Contrast uptake curves for proximal and distal areas with assessment of TOA(s), time to maximum contrast intensity (s), maximum contrast intensity (dB), and contrast half-life (s) [2]



и время полувыведения контрастного препарата (half-time washout — HTWo) [16].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всем пациентам 1-й и 2-й групп было проведено КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco Suisse S.A.) с последующей оценкой качественных и количественных параметров контрастирования. Наибольшие изменения параметров КУУЗИ были выявлены у пациентов со стадией фиброза F4 по классификации METAVIR, установленной также референтными методами. У пациентов со стадией фиброза F2–F3 наблюдались более выраженные изменения данных параметров по сравнению с пациентами без патологии печени или с клинически незначимым фиброзом (F0–F1) (рис. 2).

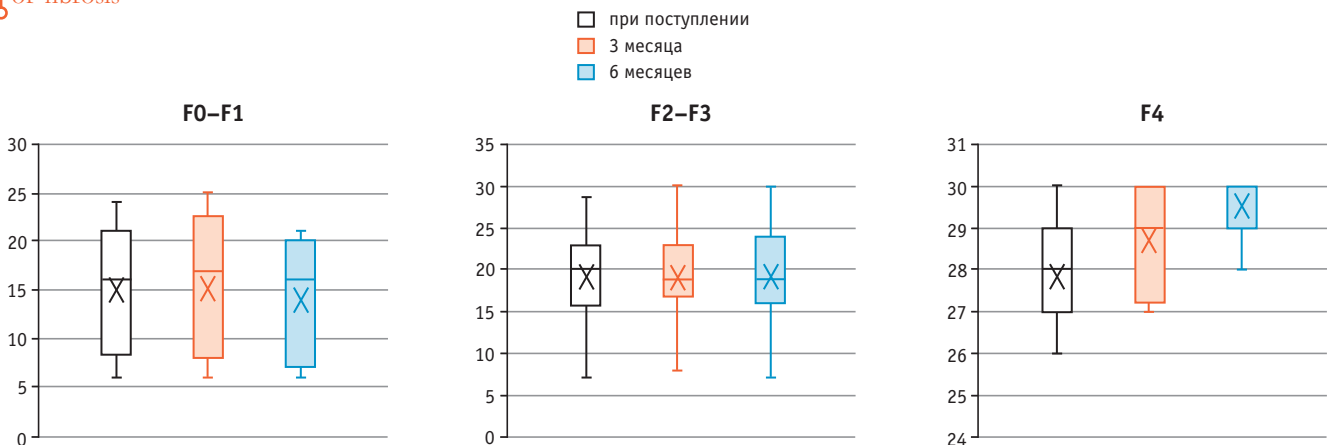
В ходе исследования определены значения оценки качественных параметров КУУЗИ в сопоставлении со стадией фиброза по классификации METAVIR: 6–10 баллов — стадия F0, 11–15 баллов — F1, 16–20 баллов — F2, 21–25 и 26–30 баллов — F3–F4.

Для оценки диагностического потенциала качественных параметров применялся ROC-анализ и был выделен оптимальный порог отсечения перехода фиброза в цирроз, равный 26 баллам [17].

В случае количественных параметров наибольшей специфичностью обладали показатели разницы значений в проксимальных и дистальных зонах —  $\Delta$ TOA,  $\Delta$ TTP,  $\Delta$ PI,  $\Delta$ HTWo, т.к. при этом учитывалось состояние паренхимы комплексно, включая участки у крупных сосудов и на периферии. Например, оценка разницы показателей времени достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата ( $\Delta$ TTP) в проксимальных и дистальных зонах по данным ROC-анализа (табл. 2) и выделение оптимального порога отсечения перехода фиброза в цирроз — 15% (рис. 3). Кроме того, установлено, что чем выше стадия фиброза, тем более выраженные изменения качественных параметров (рис. 4, 5).

При включении КУУЗИ в стандартный алгоритм у пациентов 1-й группы за период динамического наблюдения (2 года) процент развития осложненного течения (асцит, портальная гипертензия, печеночно-клеточная недостаточность, кровотечение из расширенных вен пищевода) снизился с 46% до 31%; при этом у пациентов 2-й группы аналогичный показатель увеличился с 39% до 44% (рис. 6).

Рис. 2. Анализ качественных параметров КУУЗИ у пациентов с различной стадией фиброза  
Fig. 2. Analysis of qualitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination in patients with various stage of fibrosis



Данные ROC-анализа для  $\Delta TTP$  в динамике  
ROC analysis results for  $\Delta TTP$  over time

Данные	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Границы доверительного интервала ( $p = 0,95$ )	
			нижняя	верхняя
При поступлении	0,5592	0,0424	0,4760	0,6423
Через 3 мес	0,7087	0,0363	0,6375	0,7799
Через 6 мес	0,7095	0,0344	0,6421	0,7769

Рис. 3. Анализ  $\Delta TTP$  в динамике  
Fig. 3. Analysis of  $\Delta TTP$  over time

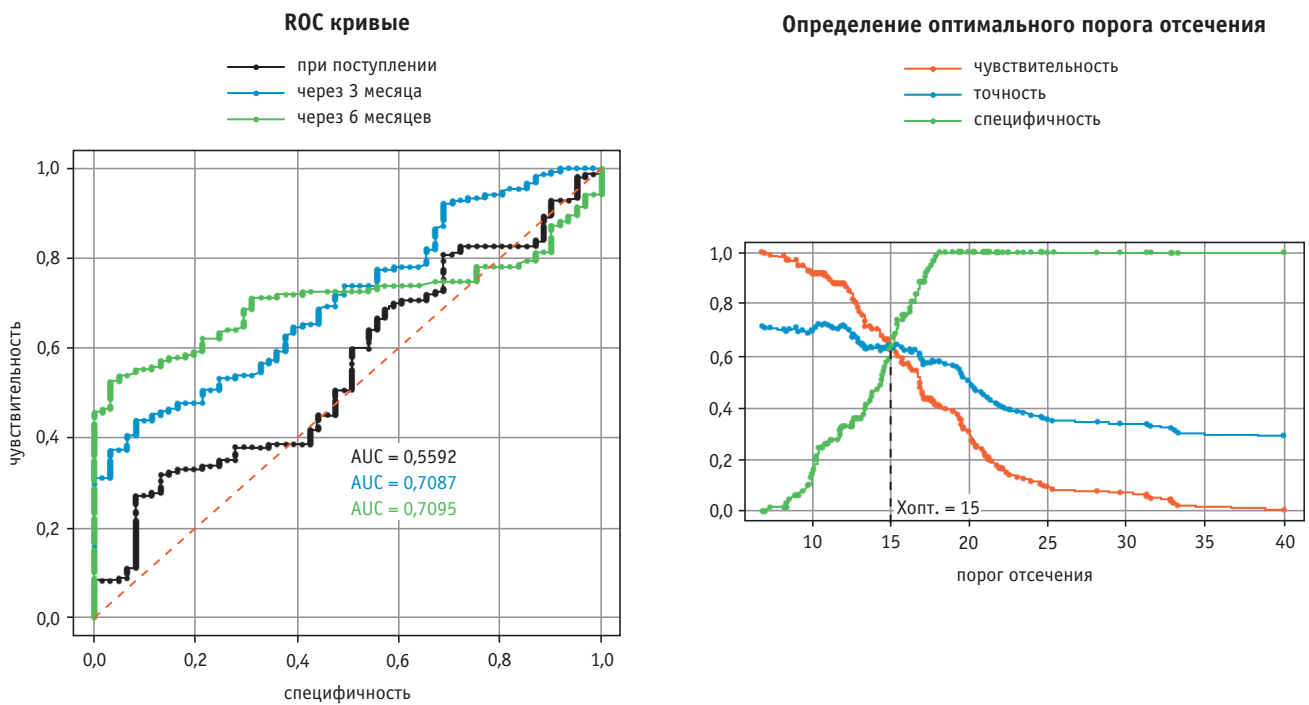


Рис. 4. Пациент Д., оценка качественных параметров: общая сумма баллов — 11, что соответствует стадии F1 фиброзных изменений (2D-SWE: 5,19 кПа/1,32 м/с). Иллюстрации здесь и далее предоставлены авторами.

Примечание. А — артериальная фаза (11–32 с): отсутствие деформации сосудистого рисунка, незначительное асимметричное накопление контрастного препарата; В — портальная фаза (33–121 с): незначительно выраженное асимметричное снижение общей интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 20 мм от края глиссоновой капсулы; С — поздняя венозная фаза (122–217 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 10

Fig. 4. Patient D, assessment of qualitative parameters: total points — 11, corresponding to stage F1 of fibrotic changes (2D-SWE: 5.19 kPa/1.32 m/s). All photos in the paper courtesy of the authors.

Note. A — arterial phase (11–32 s): absence of vascular pattern deformities, minor asymmetric contrast accumulation; B — portal phase (33–121 s): minor asymmetric reduction in overall contrast intensity, borderline reduction in contrast visualisation up to 20 mm from the liver capsule edge; C — late venous phase (122–217 s): up to 10 areas of uneven contrast elimination and retention

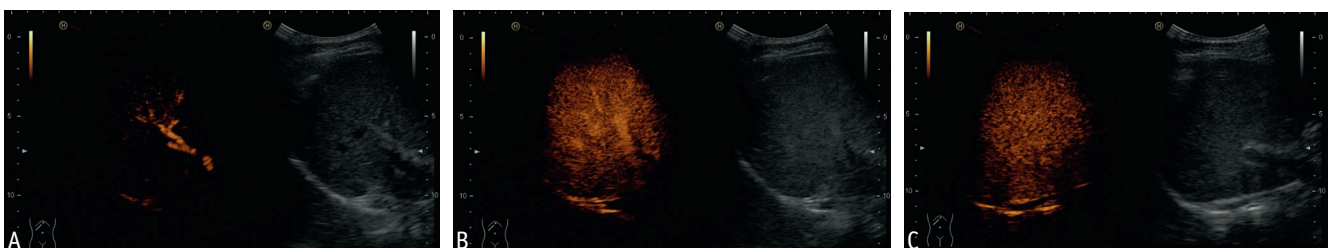


Рис. 5. Пациент И., оценка качественных параметров: общая сумма баллов — 27 баллов, что соответствует стадии F4 фиброзных изменений (2D-SWE: 11,21 кПа/1,93 м/с).

Примечание. А — артериальная фаза (8–29 с): деформация сосудистого рисунка (6 сосудов), значительное асимметричное накопление контрастного препарата; В — портальная фаза (30–95 с): выраженное асимметричное снижение интенсивности контрастирования, краевое ослабление визуализации контрастирования до 25 мм от края глиссоновой капсулы; С — поздняя венозная фаза (96–224 с): наличие очагов неоднородного выведения и задержки контрастного препарата в количестве до 15

Fig. 5. Patient I., assessment of qualitative parameters: total points — 27, corresponding to stage F4 of fibrotic changes (2D-SWE: 11.21 kPa/1.93 m/s).

Note. A — arterial phase (8–29 s): vascular pattern deformities (6 vessels), marked asymmetric contrast accumulation; B — portal phase (30–95 s): marked asymmetric reduction in contrast intensity, borderline reduction in contrast visualisation up to 25 mm from the liver capsule edge; C — late venous phase (96–224 s): up to 15 areas of uneven contrast elimination and retention

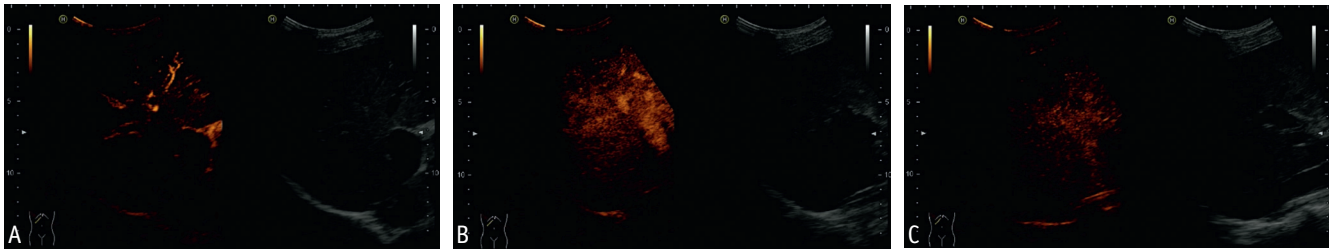
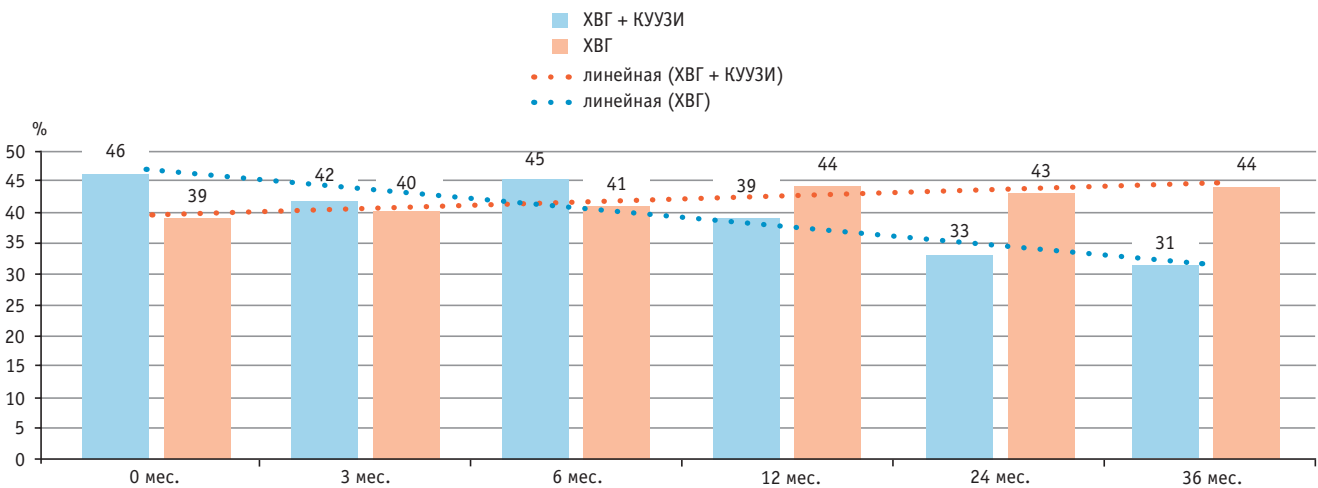


Рис. 6. Диагностическая эффективность применения КУУЗИ в стандартном алгоритме

Fig. 6. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound examination in the standard algorithm



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Использование контрастного препарата увеличивает ценность ультразвукового метода в диагностическом алгоритме при хронических вирусных гепатитах, особенно в остром периоде, когда эластография малоинформативна.

2. Наибольшим диагностическим потенциалом обладают такие параметры КУУЗИ, как разница количественных параметров в проксимальных и дистальных зонах, а также сумма баллов оценки качественных параметров более 26 баллов.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тиханкова А.В. — практическая часть; проведение КУУЗИ, оценка качественных и количественных параметров КУУЗИ, статистическая обработка, участие в разработке критериев оценки параметров КУУЗИ. Борсуков А.В. — автор идеи, разработка критериев оценки качественных и количественных параметров КУУЗИ, разработка критериев отбора пациентов в группы, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tikhankova, A.V. — practical part, contrast-enhanced ultrasound examination, assessment of qualitative and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination, statistical processing, participation in establishment of criteria for contrast-enhanced ultrasound examination assessment. Borsukov, A.V. — concept originator, establishment of criteria for assessment of qualitative and quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound examination, establishment of criteria for patient grouping, approval of the manuscript for publication.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.


## Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 02.12.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.  
The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Smolensk State Medical University (protocol No. 3, dated December 2, 2018).

## Об авторах / About the authors

Тиханкова Анна Витальевна / Tikhankova, A.V. — к. м. н., младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 8132-2946. <https://orcid.org/0000-0001-8037-9660>. E-mail: [annatikh67@mail.ru](mailto:annatikh67@mail.ru)  
Борсуков Алексей Васильевич / Borsukov, A.V. — д. м. н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28. eLIBRARY.RU SPIN: 9412-4149. <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>. E-mail: [bor55@yandex.ru](mailto:bor55@yandex.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному. М.; 2021. 296 с. Sencha A.N. Ultrasound examination with the use of contrast agents. From simple to complex. Moscow; 2021. 296 p. (in Russian)
2. Dietrich C.F., Christian P.N., Richard G.B. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver — Update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med.* 2020;41(5):562–585.
3. Weskott H.-P. Contrast-enhanced ultrasound. Bremen; 2014. 284 p.
4. Борсуков А.В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 гг. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2021;4(1):20–30. Borsukov A.V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: evolution of the world experts opinions from 2012 to 2020. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2021;4(1):20–30. (in Russian). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30
5. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: a WFUMB — EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound in Medicine and Biology.* 2013;9(2):187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
6. Митьков В.В., Садоков В.М., Хитрова А.Н. и др. Неинвазивная доплерографическая диагностика цирроза печени на основе анализа времени поступления эхоконтрастного вещества в печеночные вены. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2001;(2):14–18. Mit'kov V.V., Sadokov V.M., Hitrova A.N. et al. Non-invasive dopplerographic diagnostics of liver cirrhosis on the basis of the transit-time analysis for the ultrasound contrast agent entering into the hepatic veins. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2001;(2):14–18. (in Russian)
7. Ridolfi F., Abbattista T., Marini F. et al. Contrast-enhanced ultrasound to evaluate the severity of chronic hepatitis C. *Digestive and Live Disease.* 2007;39:929–935.
8. Шифф Ю.П., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. М.; 2010. 408 с. Shiff Yu.P., Sorrel M.F., Maddrey U.S. *Viral hepatitis and cholestatic diseases.* Moscow; 2010. 408 p. (in Russian)
9. Cosgrove D. Contrast-enhanced ultrasound of the liver. London; 2010:64.
10. Liu G.J., Lu M.D. Diagnosis of liver cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *World J. Radiol.* 2010;2(1):32–36. DOI: 10.4329/wjr.v2.i1.32
11. European Association for the Study of the Liver 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017;67(2):370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
12. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020;73(5):1170–1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
13. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800
14. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDS Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(10):1477–1492. DOI: 10.1093/cid/ciy585
15. Борсуков А.В., Буеверов А.О., Тиханкова А.В. Возможности контраст-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени. *Медицинский алфавит.* 2019;3(29):26–30. Borsukov A.V., Bueverov A.O., Tikhankova A.V. Capabilities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver cirrhosis. *Medicinskij alfavit.* 2019. 2019;3(29):26–30. (in Russian)
16. Борсуков А.В., Тиханкова А.В. Способ прогнозирования клинического течения диффузных заболеваний печени. Патент на изобретение RU 2713944 от 11.02.2020. Borsukov A.V., Tikhankova A.V. A method for predicting the clinical course of diffuse liver diseases. *Invention Patent RU 2713944, 11.02.2020.* (in Russian)
17. Petrie A., Sabin K. *Medical statistics at a glance.* Hoboken; 2020. 4<sup>th</sup> ed. 

Поступила / Received: 18.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 16.12.2022