



Клиническое наблюдение

Редкий случай лихорадки как основного проявления манифестации болезни Крона

Одинцова А.Х.¹ • Бодрягина Е.С.² • Черёмина Н.А.¹ • Абдулганиева Д.И.^{1,2}

Одинцова Альфия Харисовна – канд. мед. наук, заведующая отделением гастроэнтерологии¹

Бодрягина Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии²

✉ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 395 34 55.

E-mail: snezenka@rambler.ru

Черёмина Наталья Александровна – врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии¹

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, шеф терапевтической клиники¹, заведующая кафедрой госпитальной терапии²

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии с чередованием периодов обострения и ремиссии, но у части пациентов может наблюдаться фульминантное течение болезни с преобладанием лихорадки. В отдельных случаях на первый план в симптоматике выходят внекишечные проявления заболевания (артрит, сакроилеит, афтозный стоматит). В статье описан клинический случай пациента 3. 46 лет, наблюдавшегося в ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Из анамнеза известно, что 1,5 месяца назад после плановой замены съемного протеза на нижней челюсти у пациента появились болезненные изъязвления слизистой оболочки полости рта, был поставлен диагноз декубитальной язвы слизистой полости рта в ретромолярной области справа, исключены онкологические заболевания, проводилась противовоспалительная терапия. Затем присоединилась лихорадка до 39,5 °С, начались боли в животе. Был исключен инфекционный генез лихорадки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало отсутствие в ней свободной жидкости, фиброколоноскопия выявила макроскопические сегментарные эрозивно-язвенные изменения толстой кишки, характерные для болезни Крона. Начата терапия преднизолоном внутривенно, усилена инфузионная терапия, назначены белковые, антибактериальные препараты. На следующий день у пациента усилились боли в животе, присоединилась рвота, не отходили газы; отмечен положительный симптом Щеткина – Блюмберга, артериальное давление было 90/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 120 в минуту. Ультразвуковое

исследование органов брюшной полости показало наличие в ней свободной жидкости, рентгенограмма брюшной полости – наличие расширенных петель с уровнем жидкости. Был установлен диагноз «распространенный перитонит. Перфорация полого органа», проведена срочная лапаротомия, выявлены множественные перфорации ободочной и сигмовидной кишки, разлитой гнойно-фибринозно-каловый перитонит; проведены колэктомия и одностольная илеостомия. Несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения, общее состояние пациента продолжало ухудшаться, и через 2 дня после операции на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход. По результатам гистологического исследования фрагмента толстой кишки и на основании данных патологоанатомического вскрытия диагноз болезни Крона был подтвержден. Таким образом, наличие фебрильной лихорадки как ведущего синдрома, без кишечных проявлений, следует включать в дифференциально-диагностический перечень симптомов болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, лихорадка, фульминантное течение, внекишечные проявления, перфорации

Для цитирования: Одинцова АХ, Бодрягина ЕС, Черёмина НА, Абдулганиева ДИ. Редкий случай лихорадки как основного проявления манифестации болезни Крона. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):531–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-531-535.

Поступила 31.07.2018;
принята к публикации 23.10.2018

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация



Блезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Чаще течение болезни представляет собой хронический процесс с чередованием периодов обострения и ремиссии, но у части пациентов может наблюдаться фульминантное течение болезни с преобладанием лихорадки [2]. В отдельных случаях на первый план в симптоматике выходят внекишечные проявления заболевания (артрит, сакроилеит, афтозный стоматит, первичный билиарный цирроз) [3]. Быстрое развитие заболевания часто сопровождается различными осложнениями (перфорация кишечника, перитонит, мегаколон), по поводу которых требуется неотложное хирургическое вмешательство [3].

Цель – представить клинический случай фульминантного течения болезни Крона с лихорадкой как основным проявлением заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациент З., 46 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы с направительным диагнозом «синдром лихорадки. Стоматит. Болезнь Крона?».

Из анамнеза известно, что 1,5 месяца назад после плановой замены съемного протеза на нижней челюсти у пациента появились болезненные изъязвления слизистой оболочки полости рта. По назначению стоматолога проводилась антисептическая, десенсибилизирующая терапия, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, однако положительного эффекта лечение не дало.

Через неделю присоединилось повышение температуры до 39,5 °С по вечерам. Пациент был повторно осмотрен стоматологом, объективно обнаружена следующая картина: на слизистой ретромолярного пространства справа определяется участок эрозии 2,5 см в диаметре, покрытый фибрином, аналогичное образование под языком – резко болезненное. Поставлен диагноз дикубитальной язвы слизистой полости рта в ретромолярной области справа, продолжена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, на фоне которой изъязвления и лихорадка сохранялись. Для исключения онкологического генеза язвенного поражения полости рта была проведена биопсия слизистой оболочки, атипичных клеток выявлено не было. Рекомендована местная антисептическая терапия, снятие коронок нижней челюсти, назначены пероральные антибиотики широкого спектра действия.

Через неделю проводимой терапии лихорадка сохранялась до 39–40 °С, пациента начали беспокоить боли в эпигастрии. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаружены эрозии и язвенный дефект до 4 мм в антральном отделе желудка. Амбулаторно была проведена терапия ингибиторами протонной помпы, на ее фоне боль купировалась, однако появился жидкий стул 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. За время болезни произошло значимое снижение массы тела – на 20 кг (отсутствовал съемный протез, боли на слизистой оболочке рта, лихорадка).

Учитывая рецидивирующую фебрильную лихорадку, рефрактерный к лечению стоматит, пациент был направлен на стационарное дообследование, верификацию диагноза и подбор лечения.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан у пациента были жалобы на лихорадку до 40 °С, наличие болезненных язв в ротовой полости, дискомфорт в эпигастрии и околопупочной области, жидкий стул 1–2 раза в сутки. Объективно: состояние средней тяжести за счет лихорадки, похудания. Рост 174 см, вес 77 кг, индекс массы тела 25 (кг/м²). При осмотре полости рта обнаружены болезненные язвы, частично покрытые фибрином, на уздечке языка, деснах. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 92 в минуту. Живот несколько болезненный при пальпации в околопупочной области, симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Был поставлен предварительный диагноз «синдром лихорадки. Стоматит. Болезнь Крона?». Пациенту назначены ингибиторы протонной помпы, парацетамол, инфузионная терапия, обработка полости рта антисептическими растворами.

При лабораторном исследовании выявлены следующие изменения: легкая гипохромная анемия – гемоглобин 117 г/л, эритроциты $4,44 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,79, повышение скорости оседания эритроцитов – 53 мм/ч, лейкоцитоз – $11,3 \times 10^9$ /л, повышение С-реактивного белка – 1536 мг/л, снижение общего белка – 55 г/л.

Для исключения инфекционного генеза лихорадки были проведены обследования: рентгенография органов грудной клетки и эхокардиоскопия – без патологических изменений; уровень прокальцитонина в норме (0,45 нг/мл), посевы крови и мочи отрицательные. Следует отметить, что при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, проведенном в день поступления пациента, было обнаружено только вздутие кишечника, без изменений во внутренних органах, свободной жидкости в брюшной полости не было. При повторной ЭГДС отмечена положительная



Рис. 1. Температурная кривая пациента 3. во время госпитализации



Рис. 2. Рентгенография органов брюшной полости пациента 3. Визуализируются расширенные петли кишечника с горизонтальным уровнем жидкости (стрелки)

динамика – заживление язвенного дефекта и единичные эрозии антрума до 0,3 см.

Лихорадка и незначительный дискомфорт в эпигастрии сохранялись (рис. 1). Учитывая, что сочетание резистентного эрозивно-язвенного поражения полости рта и лихорадки может быть при болезни Крона, пациенту была проведена фиброколоноскопия. Выявлены сегментарные эрозивно-язвенные изменения всех отделов толстой кишки, характерные для болезни Крона. Пациент начал получать терапию преднизолоном внутривенно, была усилена инфузионная терапия, назначены белковые препараты и антибактериальная терапия.

На следующий день после установления диагноза болезни Крона боль в животе усилилась и приобрела острый, интенсивный характер, присоединилась рвота, не отходили газы; появилось выраженное вздутие живота, печеночная тупость не определялась,

симптом Щеткина – Блюмберга положительный, снизилось артериальное давление до 90/60 мм рт. ст., участился пульс до 120 ударов в минуту. Для верификации перфорации кишечника *cito* было проведено УЗИ органов брюшной полости. Выявлено: вздутие петель кишечника, отсутствие перистальтики, свободная однородная жидкость в правом боковом, подпеченочном пространстве, у нижнего полюса селезенки. Обзорная рентгенография брюшной полости показала резкое вздутие кишечника и наличие расширенных петель с уровнем жидкости (рис. 2).

После совместной консультации с хирургом установлен диагноз «распространенный перитонит. Перфорация полого органа». Проведена срочная лапаротомия: в брюшной полости обнаружено около 500 мл гнойно-фибринозного содержимого во всех отделах; печень, желчный пузырь, желудок, селезенка не увеличены, без признаков воспаления; петли толстой и тонкой кишки расширены, сосуды серозной оболочки инъецированы, на передней стенке сигмовидной кишки имеется перфоративное отверстие размером 2 × 1 см, из которого в брюшную полость поступало кишечное содержимое; также выявлены множественные перфорации ободочной кишки, разлитой гнойно-фибринозно-каловый перитонит. Проведены колэктомия, одностольная илеостомия, санация, дренирование брюшной полости. Пациент был переведен в реанимационное отделение, назначена антибактериальная, инфузионная терапия, белковые препараты, пациент нуждался в вазопрессорной поддержке.

К сожалению, послеоперационный период носил трагический характер – несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения, общее состояние пациента продолжало ухудшаться: нарастала гипотензия, увеличивались дозы вазопрессоров, проводилась массивная антибактериальная и инфузионная терапия, переливание эритроцитарной массы. Через 2 дня после операции на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход.

По результатам гистологического исследования фрагмента толстой кишки и согласно данным патологоанатомического вскрытия диагноз болезни Крона был подтвержден, были выявлены также характерные поражения тонкого кишечника. Клинический диагноз: болезнь Крона с поражением толстой и тонкой кишки, тяжелая форма, fulminantное течение, осложненная множественными перфорациями ободочной кишки, разлитым гнойно-фиброзным перитонитом.

Обсуждение и заключение

Типичная клиническая картина болезни Крона на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, у части пациентов на первый



план выходят симптомы, связанные с осложнениями болезни Крона [1]. Возможность поражения любой части желудочно-кишечного тракта, наличие большого количества разнообразных внекишечных проявлений, а также не всегда четкая клиническая картина заболевания могут затруднять его раннюю диагностику и назначение адекватной терапии [4, 5].

В приведенном наблюдении основным клиническим синдромом была фебрильная лихорадка, достигающая значимых цифр – до 40 °С. Язвенное поражение полости рта, появившееся у пациента в дебюте заболевания, совпало по времени с манипуляциями, проводимыми со съёмными протезами, поэтому в течение нескольких недель расценивалось как последствие этих манипуляций.

У пациента отсутствовали какие-либо клинические признаки поражения толстой кишки – не было диареи и выраженного болевого абдоминального синдрома, повышенного газообразования, непереносимости пищи.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Известно, что поражения полости рта наблюдаются при болезни Крона в 6–30% случаев [6]. Наиболее часто встречаются афтозный стоматит, язвы и трещины в области губ и на слизистой оболочке полости рта. В ряде случаев эти изменения могут предшествовать возникновению кишечных симптомов [7].

Осложнения болезни Крона обусловлены в основном трансмуральным характером поражения стенки кишки. Перфорация кишечника – одно из них. Ее распространенность в западных странах составляет около 1–2% [3, 8], в России – 3–5% [7, 9]. В описанном нами случае молниеносное развитие воспалительного процесса, проявляющееся лихорадкой и стоматитом, привело к множественным перфорациям ободочной кишки, вторичному разлитому каловому перитониту, что в конечном счете повлекло за собой смерть больного.

Таким образом, наличие фебрильной лихорадки как ведущего синдрома, без кишечных проявлений, следует включать в дифференциально-диагностический перечень симптомов болезни Крона. ☺

Литература

1. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуиных ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7–29.
2. Wang G, Ma Y, Chen L, Ma C. Paediatric gastric and intestinal Crohn's disease detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2014;17(3): 208–10.
3. Kambouri K, Gardikis S, Agelidou M, Vaos G. Local peritonitis as the first manifestation of Crohn's disease in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(2):100–2. doi: 10.4103/0971-9261.129606.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
5. Грищенко ЕГ, Николаева НН, Николаева ЛВ, Байкова ОА, Чупахина ВА. Трудности диагностики болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;(6):49–54.
6. Бойко ТИ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Новости медицины и фармации.* 2010;(18):20–1.
7. Халиф ИЛ. Болезнь Крона: диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2005;(6): 424–9.
8. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9990–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9990.
9. Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ, Мухаметова ДД, Бодрягина ЕС, Рамазанова АХ, Черемина НА, Афанасьева ТЮ. Региональный регистр по болезни Крона как инструмент проспективного наблюдения за пациентами. *Практическая медицина.* 2014;(4–1): 17–9.
10. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Халиф ИЛ, Белоусова ЕА, Шифрин ОС, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болихов КВ, Валуиных ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тимербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7–29. Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017;(2):7–29. Russian.
11. Wang G, Ma Y, Chen L, Ma C. Paediatric gastric and intestinal Crohn's disease detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2014;17(3): 208–10.



3. Kambouri K, Gardikis S, Agelidou M, Vaos G. Local peritonitis as the first manifestation of Crohn's disease in a child. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(2):100–2. doi: 10.4103/0971-9261.129606.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
5. Grishchenko EG, Nikolayeva NN, Nikolaeva LV, Baykova OA, Chupakhina VA. Difficulties of diagnostics the Crohn's disease of upper gastrointestinal tract. *Siberian Medical Review.* 2013;(6):49–54. Russian.
6. Boiko TI. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *News of Medicine and Pharmacy.* 2010;(18):20–1. Russian.
7. Khalif IL. Crohn's disease: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2005;(6):424–9. Russian.
8. Freeman HJ. Spontaneous free perforation of the small intestine in adults. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9990–7. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9990.
9. Abdulganieva DI, Odintsova AKh, Mukhametova DD, Bodryagina ES, Ramazanov AKh, Cheremina NA, Afanasieva TYu. Regional register of Crohn's disease as a tool for prospective monitoring of patients. *Practical Medicine.* 2014;(4–1):17–9. Russian.

A rare case of fever as the main symptom of Crohn's disease manifestation

A.Kh. Odintsova¹ • E.S. Bodryagina² • N.A. Cheremina¹ • D.I. Abdulganieva^{1,2}

Crohn's disease is a chronic, recurring gastrointestinal tract disease of unknown etiology with alternating periods of exacerbations and remissions; however, some patients can have a fulminant disease with predominance of fever. In some cases, extraintestinal manifestations of the disease (arthritis, sacroiliitis, aphthous stomatitis) come to the fore. This paper presents a clinical case of a 46 years old patient Z., who was treated in the Republican Clinical Hospital (Kazan, Russia). His past history was remarkable for a painful ulceration of the oral mucosa about 1.5 months ago, after a planned replacement of a removable prosthesis on the lower jaw. The patient was diagnosed with "decubital ulcer of the oral mucosa in the right retro-molar area"; malignancies were excluded, and anti-inflammatory therapy was initiated. Then he had fever of up to 39.5 °C and abdominal pains. The infectious causes of fever were excluded, abdominal ultrasound showed no free fluid in the abdominal cavity, and macroscopic segmental erosive-ulcerative changes of the colon, specific for Crohn's disease were found at colonoscopy. Intravenous prednisolone was initiated, with augmentation of infusions and administration of protein and antibacterials. The next day abdominal pain became more severe, with vomiting, abdominal distension, Blumberg's sign; blood pressure was 90/60 mm Hg and heart rate 120 beats per

minute. Abdominal ultrasound showed free fluid in the abdominal cavity; dilated intestine loops with horizontal fluid levels were seen at X-ray. The diagnosis was "advanced peritonitis, hollow organ perforation", and emergency laparotomy was performed that showed multiple perforations of the colon and sigmoid, diffuse fibrinous-purulent fecal peritonitis. Colectomy and end ileostomy were performed. Despite intensive therapy in the intensive care unit, the patient's general condition continued to worsen, and two days after the operation, with deterioration of cardiovascular failure, he died. Based on the histological examination of the colon and the autopsy results, the diagnosis of Crohn's disease was confirmed. Thus, the presence of febrile fever, as the leading syndrome, without any intestinal symptoms, should be included in the differential diagnostic list of symptoms of Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, fever, fulminant course, extraintestinal manifestation, perforation

For citation: Odintsova AKh, Bodryagina ES, Cheremina NA, Abdulganieva DI. A rare case of fever as the main symptom of Crohn's disease manifestation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):531–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-531-535.

Received 31 July 2018; accepted 23 October 2018

Alfiya Kh. Odintsova – MD, PhD, Head of the Department of Gastroenterology¹

Evgeniya S. Bodryagina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy²

✉ 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 395 34 55. E-mail: snezenka@rambler.ru

Natal'ya A. Cheremina – MD, Gastroenterologist, Department of Gastroenterology¹

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, Chief of the Therapeutic Clinic¹, Head of the Chair of Hospital Therapy²

¹ Republican Clinical Hospital, Department of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

² Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.