

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34>

Магнитно-резонансная томография и другие методы медицинской визуализации в диагностике желчнокаменной болезни

Авалуева Е. Б.^{1,2}, Карпенко А. К.^{2,4}, Серкова М. Ю.¹, Сажина И. В.², Бакулин И. Г.¹, Ситкин С. И.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Россия

² ФГБУ «Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург, Морской пр., 3, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, 197341, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Университетская наб., 7/9, Россия

Для цитирования: Авалуева Е. Б., Карпенко А. К., Серкова М. Ю., Сажина И. В., Бакулин И. Г., Ситкин С. И. Магнитно-резонансная томография и другие методы медицинской визуализации в диагностике желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;196(12): 28–34. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34

✉ Для переписки:

Авалуева Елена Борисовна
avalueva@mail.ru

Авалуева Елена Борисовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Карпенко Алла Красовна, к.м.н., доцент, заместитель главного врача, зав. отделением лучевой диагностики; кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии; НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Институт высоких медицинских технологий; заслуженный врач РФ.

Серкова Маргарита Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Сажина Ирина Владимировна, к.м.н., врач рентгенолог

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

Резюме

Патология желчевыводящих путей (ЖВП) является одной из самых распространенных патологий органов пищеварения в развитых странах мира. Однако оценка истинной распространенности данной патологии затруднена, в связи с бессимптомным течением заболевания в ряде случаев. Заболевания ЖВП представляют собой диагностическую проблему, особенно при подозрении на осложненное течение заболевания или когда этиология не может быть установлена после лабораторного обследования и ультразвуковой визуализации. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокоспецифичным неинвазивным методом исследования желчного пузыря и визуализации желчных протоков для выявления желчных камней, стриктур желчевыводящих путей, опухолей, выявления уровня обструкции. Наиболее точной неинвазивной процедурой для обнаружения камней желчных протоков, с высокой чувствительностью в настоящее время считается магнитно-резонансная холангиография/холангиопанкреатография (МРХГ/МРХПГ), позволяющая получить подробное изображение желчевыводящих путей. МРТ является признанным методом визуализации патологии ЖВП, имеет лучшее контрастное разрешение и представляет собой отличный инструмент для принятия решения и диагностического поиска. Выбор метода, с которого следует начать диагностический процесс, зависит от многих факторов и требует хорошего взаимодействия между гастроэнтерологом и радиологом для оптимизации методики и техники визуализации.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холелитиаз, холедохолитиаз, магнитно-резонансная томография, МРТ, МРХГ, МРХПГ, обструкция желчевыводящих путей

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34>



Magnetic resonance imaging and other medical imaging techniques in the diagnosis of gallstones

E. B. Avalueva^{1,2}, A. K. Karpenko², M. Yu. Serkova¹, I. V. Sazhina², I. G. Bakulin¹, S. I. Sitkin^{1,3}

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnay street, Saint-Petersburg, 191015, Russia

² Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 5, Morskoy Avenue, St. Petersburg, 197110, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, 2, St. Akkuratova, St. Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russia

For citation: Avalueva E. B., Karpenko A. K., Serkova M. Yu., Sazhina I. V., Bakulin I. G., Sitkin S. I. Magnetic resonance imaging and other medical imaging techniques in the diagnosis of gallstones. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;196(12): 28–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-196-12-28-34

Avalueva Elena Borisovna, doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000–0001–6011–0998

Karpenko Alla Krasovna MD, PhD, Honored Doctor, Associate Professor of Department of Radio Diagnostics and Radio Therapy; of the Research and Clinical and Educational Center “Radial diagnostics and nuclear medicine” of Institute of High Medical Technologies; Head of Diagnostic department; ORCID: 0000–0001–7520–8031

Serkova Margarita Yurievna, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000–0001–9600–3131

Sazhina Irina Vladimirovna candidate of medical sciences, radiologist

Bakulin Igor Gennadievich, doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; ORCID: 0000–0002–6151–2021

Sitkin Stanislav Igorevich, Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; ORCID: 0000–0003–0331–0963

✉ **Corresponding author:**
Avalueva Elena Borisovna
avalueva@mail.ru

Summary

Biliary diseases are one of the most common pathologies of the digestive system in the world. However, assessing the prevalence of biliary diseases is difficult, due to the asymptomatic course of the disease in some cases. Biliary diseases are a diagnostic problem, especially if a complicated course of the disease is suspected, and when the etiology cannot be established after laboratory examination and ultrasound imaging. Magnetic resonance imaging (MRI) is a highly specific non-invasive method for examining the gallbladder and imaging the bile ducts to identify gallstones, biliary strictures, tumors, and detect the level of obstruction. Magnetic resonance cholangiography/cholangiopancreatography (MRCP) is currently considered to be the most accurate non-invasive procedure for detecting bile duct stones, with high sensitivity, which allows to obtain a detailed image of the biliary tract. MRI is an established imaging technique for the biliary tract, has better contrast resolution, and is an excellent diagnostic tool. The choice of method to start the diagnosis with depends on many factors and requires careful interaction between the gastroenterologist and the radiologist to optimize the imaging technique.

Keywords: gallstones, cholelithiasis, choledocholithiasis, magnetic resonance imaging, MRI, MRCP, biliary obstruction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Патология желчевыводящих путей является одной из самых распространенных патологий органов пищеварения в развитых странах мира. Однако оценка истинной распространенности данной патологии затруднена, в связи с бессимптомным течением заболевания в ряде случаев.

Широкий спектр заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей (ЖВП) можно подразделить на две основные категории: доброкачественные

и неопластические состояния [1]. Наиболее частые нарушения, влияющие на желчный пузырь, – это камни и последствия образования камней в нем. Камни желчного пузыря чрезвычайно распространены в западных странах. Напротив, первичный холедохолитиаз и гепатолитиаз, по-видимому, чаще встречаются в странах Восточной Азии, чем в западных странах [2].

Диагностический подход для выявления патологии желчного пузыря и ЖВП начинается

с тщательного сбора анамнеза пациента, физического и лабораторного обследования. Диагноз можно поставить почти в 100% случаев, объединив полученные данные с результатами, полученными с помощью методов медицинской визуализации и, возможно, эндоскопии. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) позволяет выявить патологию ЖВП с достаточно высокой точностью и предположить этиологию заболевания (воспаление, камни или опухоль), показать расширение желчных протоков в результате обструкции его камнем или новообразованием, но в значительной степени зависит от оператора. Поэтому патология желчного пузыря и ЖВП, в том случае, когда этиология заболевания не установлена после лабораторного обследования и ультразвуковой визуализации или при подозрении на осложненное течение, представляет собой определенную диагностическую проблему.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут иметь решающее значение для окончательной диагностики большинства заболеваний желчевыводящих путей (ЖВП). Это следующий шаг после УЗИ ОБП для определения патологии, так как точная визуализация желчного пузыря и желчных путей очень важна для определения локализации, этиологии и тяжести заболеваний данной системы и любых связанных осложнений. Визуализация помогает

также в процессе лечения заболеваний желчного пузыря и ЖВП и способствует выявлению любых осложнений, связанных с лечением. При этом оба метода позволяют качественно охарактеризовать и детально оценить ЖВП, что является важным в диагностическом поиске [3]. Трехмерная реконструкция, представленная КТ, и МРТ, играет важную роль в проведении как терапевтического, так и хирургического лечения, предоставляя важную информацию о характеристиках камня или инфильтрации опухоли, прилегающих важных сосудистых структурах и аномалиях желчного пузыря/ЖВП [4].

КТ показана при многих заболеваниях брюшной полости из-за ее превосходного морфологического разрешения и способности визуализировать множество различных структур, таких как внутренние органы брюшной полости, тазовые органы, легкие и кости за одно обследование [5]. Американской коллегией радиологов (ACR) были обобщены показания для проведения КТ брюшной полости [6]. Пациенты с болью в животе, лихорадкой или изменениями показателей крови, после хирургических процедур, с такими результатами исследований, например, как лейкоцитоз или повышенный уровень СРБ должны быть обследованы с помощью КТ, чтобы выявить наличие осложнений, например абсцесса или фистулы [6]. Но наличие ионизирующего излучения ограничивает использование КТ.

Роль МРТ в диагностике желчнокаменной болезни

МРТ является стандартным неинвазивным методом исследования желчного дерева для визуализации дилатации протоков, стриктур и дефектов внутрипросветного наполнения. Это высокоспецифичный инструмент для обнаружения желчных камней или камней желчных протоков, стриктур ЖВП, опухолей, выявления уровня обструкции и осложнений, при механической желтухе [7]. Показания к проведению МРТ желчного пузыря и желчных протоков, согласно положениям ACR, включают: выявление, стадирование и последующее наблюдение после лечения рака желчных протоков и желчного пузыря; обнаружение камней в желчных протоках или в желчном пузыре, оценку расширения и/или сужения желчных протоков; оценку подозреваемых врожденных аномалий желчного пузыря или желчных протоков; обнаружение и анатомическое описание утечек желчи [8].

Некоторые авторы предлагают предпочесть метод КТ методу МРТ и наоборот, однако доказательства, подтверждающие этот диагностический подход, ограничены. У каждого из методов есть свои сильные и слабые стороны и наличие соответствующего анамнеза важно для выбора наилучшего метода для конкретного пациента [9]. КТ-холангиография, выполненная после введения йодсодержащего контрастного вещества, выделяемого с желчью, при сопоставлении с МРТ показала чувствительность 88%–92% против 88%–96% и специфичность 75%–92% против 75%–100%. КТ-сканирование используется все чаще и выполняется в качестве начального метода визуализации у пациентов с аномальными

результатами теста функции печени или возможными симптомами, связанными с ЖВП, поскольку его можно выполнить быстро, оно оборудовано в большинстве центров, имеет относительно низкую стоимость и дает обширную информацию о панкреатобилиарных структурах, включая камни в желчном пузыре. В тоже время совсем недавно сообщалось, о том, что в 17% случаев 64 срезовое КТ не выявляет камни желчных протоков и камни в ЖВП размером <5 мм, также как не визуализирует черные/коричневые пигментные камни [10,11].

МРТ, как специфический метод для оценки патологии желчного пузыря и/или ЖВП, может быть предпочтительнее КТ, потому что на МРТ лучше видны конкременты и не используется ионизирующее излучение. МРТ предпочтительнее диагностической эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), поскольку последняя имеет высокий уровень осложнений (3–9%) и смертность (0,2–0,5%) [12]. Магнитно-резонансная холангиография (МР-холангиография) обеспечивает панорамное и подробное изображение желчных протоков, что невозможно с помощью других методов. МР-холангиография в настоящее время считается наиболее точной неинвазивной (неэндоскопической) процедурой для обнаружения камней желчных протоков с чувствительностью 85–92% и специфичностью 93–97%, что было показано в ряде исследований [13, 14].

МРТ визуализация билиарного сладжа и конкрементов желчного пузыря и желчных протоков методически основана на обязательном выполнении T2

быстрого спин-эхо взвешенных изображений (ВИ) с подавлением и без подавления сигнала от жира, T1 ВИ с выполнением 3D быстрого градиентного эха, а также МР-холангиографии (с последующими трехмерными реконструкциями). Многими исследованиями доказано, что при выполнении только МР-холангиографии, особенно при поиске мелких конкрементов, мы можем достоверно не получить их изображение.

Билиарный сладж в желчном пузыре визуализируется как уровень содержимого: на T2 ВИ умеренно гипоинтенсивного относительно гиперинтенсивной желчи; на T1 ВИ с выполнением 3D быстрого градиентного эха – умеренно гиперинтенсивного сигнала относительно гипоинтенсивной желчи (рис. 1, рис. 2, рис. 4).

Желчные камни лучше всего распознаются при T2-взвешенной МРТ и МР-холангиопанкреатографии и появляются как участки отсутствия сигнала (гипоинтенсивные) на T1- и T2-ВИ (рис. 3 а, б).

Присутствие белковых макромолекул (которые имеют более короткое время релаксации T1) в желчных камнях иногда могут быть ответственны за наличие центрального гиперинтенсивного сигнала в области конкремента с периферическим гипоинтенсивным сигналом на T1- или T2-ВИ, или за преобладание гиперинтенсивного сигнала, дифференцируемого на T1-ВИ.

Кроме того, в камнях желчного пузыря могут дифференцироваться области с высокой интен-

сивностью сигнала в их центральных отделах на T2 ВИ. Считается, что это вызвано заполненными водой расщелинами в таких камнях.

МРТ также может помочь дифференцировать различные типы желчных камней: холестериновые и пигментные. Подобно холестериновым камням, пигментные камни обычно дифференцируются гипоинтенсивными на последовательностях взвешенных по T2, однако в отличие от холестериновых камней, они имеют повышенную интенсивность сигнала на T1-ВИ (3D быстрое градиентное эхо) (рис. 7 в, г). При этом пигментные камни могут иметь также достаточно широкий диапазон интенсивности сигнала, что связано со степенью их гидратации.

Таким образом, МРТ характеристики холестериновых и пигментных камней в желчном пузыре позволяют их дифференцировать по данным на T2 ВИ и T1 градиентных эхо изображениях: на T1-ВИ с 3D быстрым градиентным эхо (3D FSPGR) пигментные камни имеют гиперинтенсивный сигнал (рис. 7 в, г) (достаточно часто с гипоинтенсивным ободком), холестериновые камни имеют гипоинтенсивный сигнал (рис. 3 а, б).

На T2 –ВИ: сигнал от конкрементов отсутствует или он имеет слабый сигнал, на фоне гиперинтенсивной желчи (рис. 5). На МР-холангиографии: фокус отсутствия сигнала (гипоинтенсивного) в просвете желчного пузыря (рис. 6).

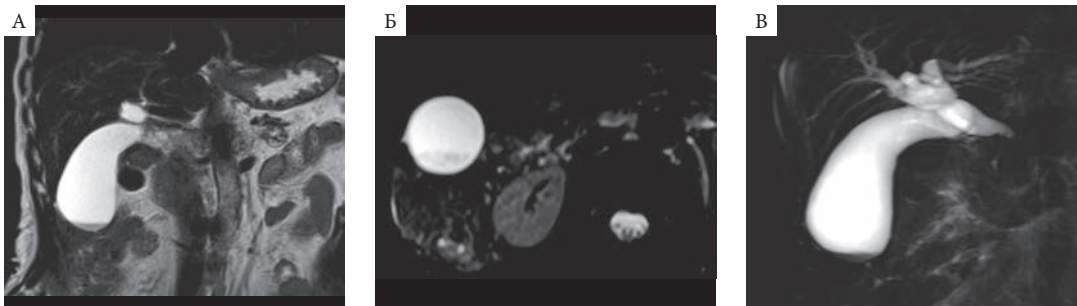


Рисунок 1 (а, б).
В области дна желчного пузыря дифференцируется уровень гипоинтенсивного содержимого – билиарный сладж.

Рисунок 1в.
МР-холангиография. Билиарный сладж дифференцируется, однако менее отчетливо.

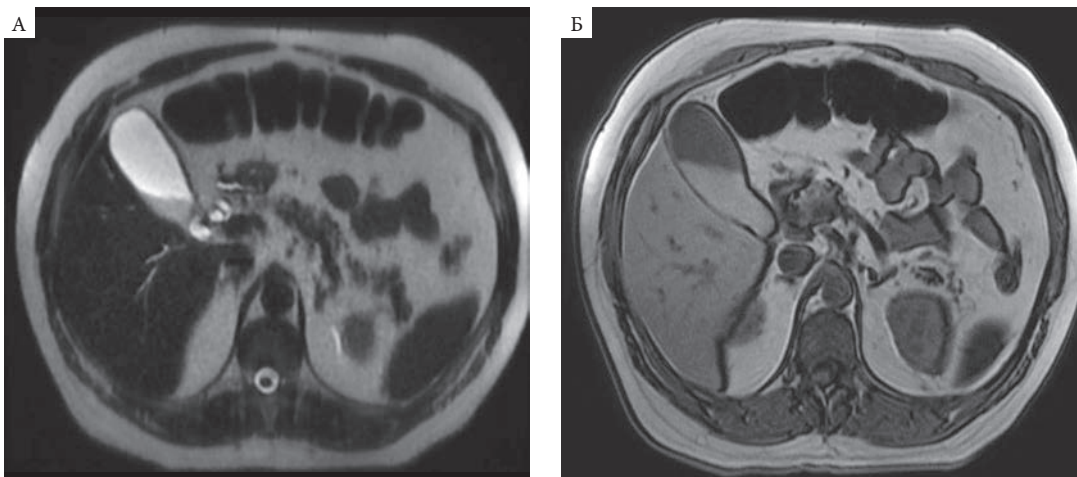
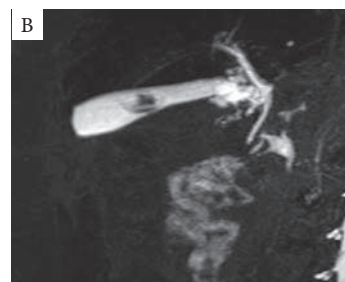


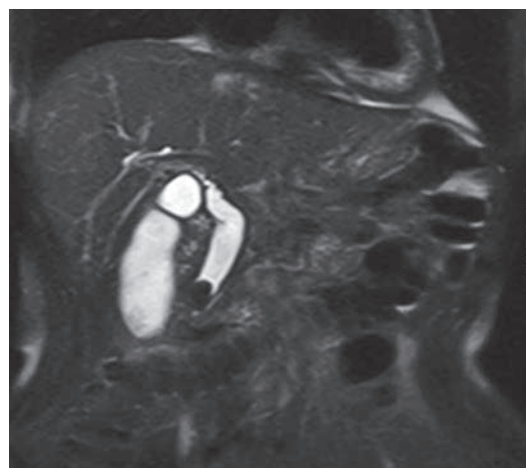
Рисунок 2 (а, б).
а: T2 ВИ в аксиальной плоскости – гипоинтенсивный уровень сладжа, гиперинтенсивная желчь в области тела и дна желчного пузыря.
б: T1 ВИ с выполнением 3D быстрого градиентного эха в аксиальной плоскости – гиперинтенсивный сладж, гипоинтенсивная желчь в области тела и дна желчного пузыря.

Рисунок 3.

а, б – МРТ органов брюшной полости. а – T2-ВИ в аксиальной плоскости, б – T2-ВИ в аксиальной плоскости с подавлением сигнала от жира. в – МР-холангиопанкреатография. В просвете желчного пузыря выявляется конкремент округлой формы с отсутствием сигнала на T2 относительно гиперинтенсивной желчи на всех изображениях.

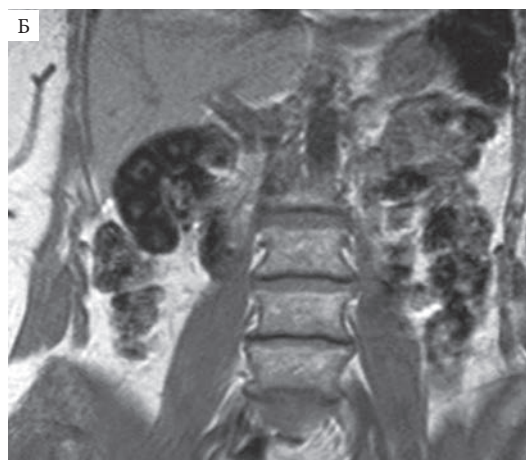
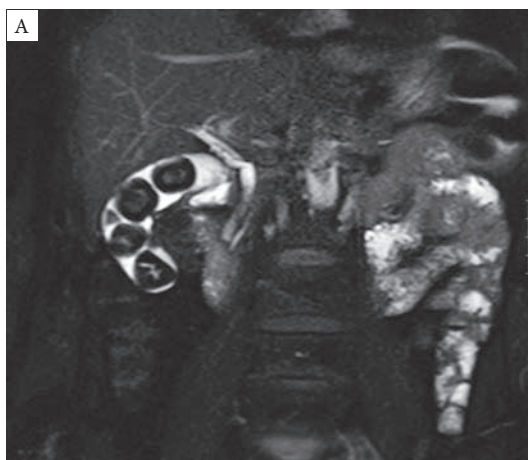
**Рисунок 4.**

МРТ печени в коронарной плоскости. T2 ВИ с подавлением сигнала от жира. Расширение общего желчного протока с наличием крупного однородного по сигналу гипоинтенсивного конкремента в области ампулы Vater. Желчный пузырь с наличием перегородки в верхней трети, над областью перегородки однородная гиперинтенсивная желчь. В области тела и дна интенсивность сигнала от содержимого с умеренным снижением сигнала и неоднородным содержимым – признаки проявлений сладжа.

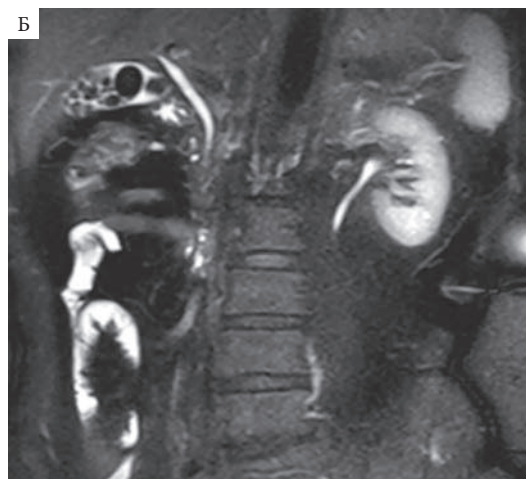
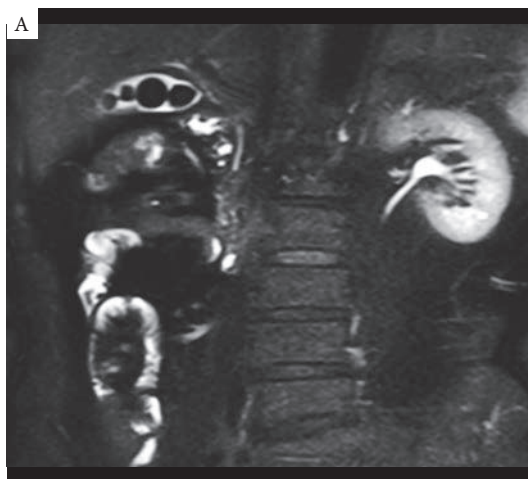
**Рисунок 5.**

а – T2 ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной плоскости. Выявляются умеренно неоднородные преимущественно гипоинтенсивные с фрагментарными мелкими включениями гиперинтенсивного сигнала конкременты.

б – T1 ВИ 3D быстрого градиентного эха конкременты преимущественно гиперинтенсивные относительно гипоинтенсивной желчи с гипоинтенсивным ободком.

**Рисунок 6.**

а, б – T2 ВИ с подавлением сигнала от жира в коронарной плоскости (срезы по 5 мм).



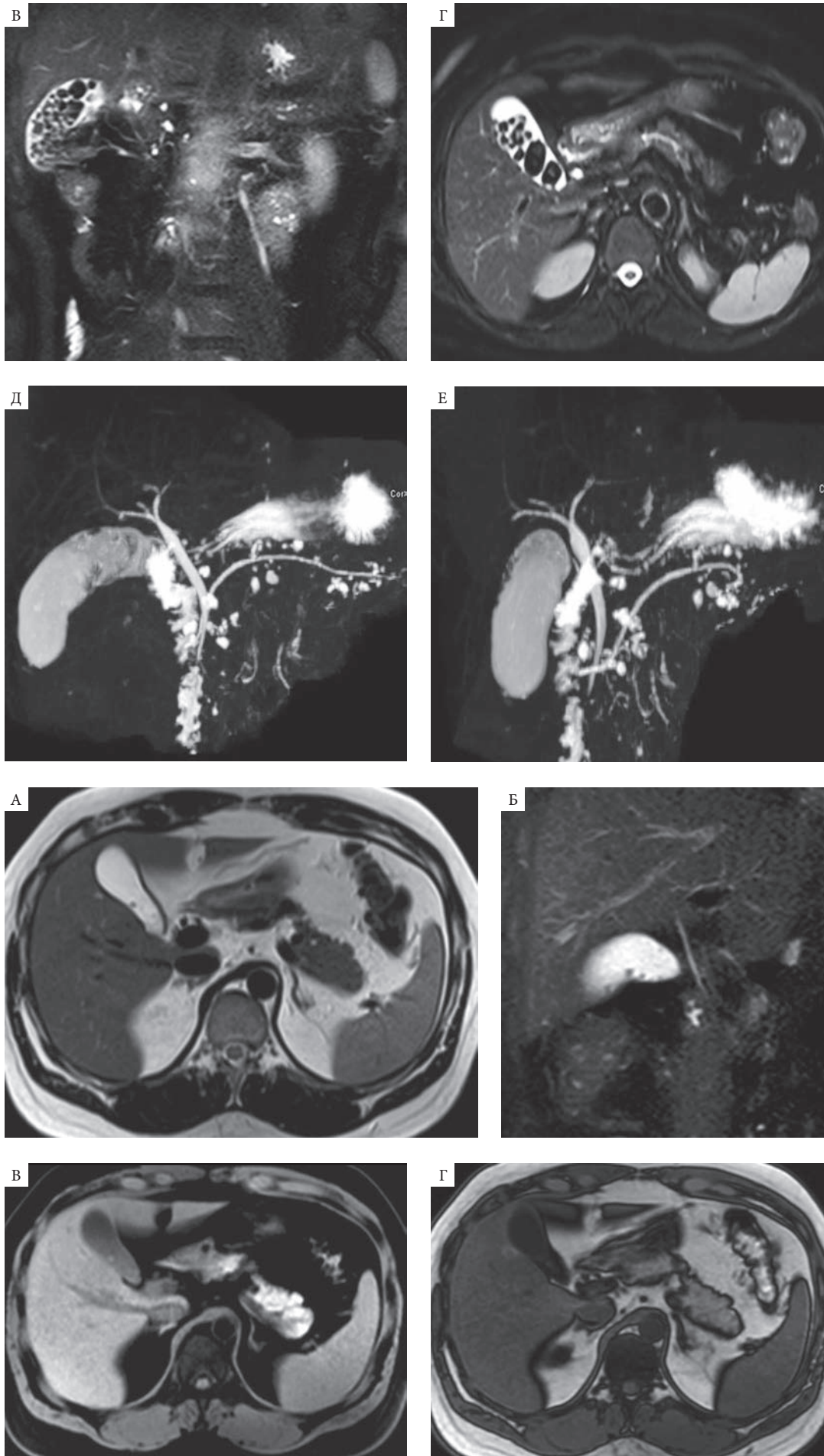


Рисунок 6.
в – T2 ВИ с подавлением сигнала от жира в корональной плоскости (срезы по 5 мм).
г – T2 ВИ с подавлением сигнала от жира в аксиальной плоскости. Выявляются множественные различного размера гипоинтенсивные конкременты – более мелкие выявляются в области тела и дна желчного пузыря.
д, е – МР-холангиопанкреатография – крупные конкременты в верхних отделах желчного пузыря дифференцируются как фокусы отсутствия сигнала (гипоинтенсивные), в области тела и дна мелкие конкременты визуализируются неотчетливо.

Рисунок 7 (а, б, в, г).
МРТ:
а – T2-ВИ в аксиальной плоскости б – T2-ВИ в корональной плоскости с подавлением сигнала от жира
в, г – T1 ВИ с выполнением 3D быстрого градиентного эха в аксиальной плоскости
В просвете желчного пузыря дифференцируются округлые структуры повышенной интенсивности сигнала на T1-ВИ.

Заключение

МРТ является признанным методом визуализации патологии желчного пузыря и ЖВП, имеет лучшее контрастное разрешение и является отличным инструментом для решения и диагностического поиска. Современные высокоточная аппаратура и протоколы проведения МРТ брюшной полости позволяет не только с диагностировать наличие билиарного сладжа и холелитиаза/холедохоли-

тиаза, но и проводить дифференциальную диагностику камней по их типу, что является важным при определении тактики дальнейшего ведения пациента. Выбор метода, с которого следует начать диагностику, зависит от многих факторов и требует хорошего взаимодействия между врачом и радиологом для оптимизации методики и техники визуализации.

Литература | References

1. Sonavane S.K., Menias C. O. Imaging biliary strictures – a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. Jan-Feb 2014;43(1):14–34. doi: 10.1067/j.cpradiol.2013.10.002.
2. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(6):1075–83. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.009. PMID: 17127189.
3. Yeh B.M., Liu P.S., Soto J.A., Corvera C.A., et al. MR imaging and CT of the biliary tract. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1669–88. doi: 10.1148/rg.296095514.
4. Dumonceau J.M., Delhay M., Charette N., Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers – part 1. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820927292. Published 2020 Jun 16. doi:10.1177/1756284820927292.
5. Caraianni C., Yi D., Petrescu B., Dietrich C. Indications for abdominal imaging: When and what to choose?. *J Ultrason*. 2020;20(80): e43–e54. doi:10.15557/JoU.2020.0008.
6. ACR–SPR PRACTICE PARAMETER FOR THE PERFORMANCE OF COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) OF THE ABDOMEN AND COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) OF THE PELVIS. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/ct-abd-pel.pdf> Access: 05.05.2020
7. Schindera S. T., Miller C. M., Ho L. M., DeLong D. M., Merkle E. M. Magnetic resonance (MR) cholangiography: quantitative and qualitative comparison of 3.0 tesla with 1.5 tesla. *Investig Radiol*. 2007;42(6):399–405. doi: 10.1097/01.rli.0000261940.98762.20. PMID: 17507811.
8. ACR–SAR–SPR PRACTICE PARAMETER FOR THE PERFORMANCE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) OF THE LIVER. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-liver.pdf> Access: 05.05.2020
9. Elbanna K. Y., Kielar A. Z. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging for Hepatic Lesion Characterization/Diagnosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(3):159–164. Published 2021 Apr 13. doi:10.1002/cld.1089.
10. Kim C. W., Chang J. H., Lim Y. S., Kim T. H., Lee I. S., Han S. W. Common bile duct stones on multidetector computed tomography: attenuation patterns and detectability. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1788–1796. doi:10.3748/wjg.v19.i11.1788.
11. Costi R., Gnocchi A., Di Mario F., Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37):13382–13401. doi:10.3748/wjg.v20.i37.13382. PMID: 25309071.
12. Soto J. A., Barish M. A., Yucel E. K., Siegenberg D., Ferrucci J. T., Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):589–97. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566608. PMID: 8566608.
13. Verma D., Kapadia A., Eisen G. M., Adler D. G. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2006 Aug;64(2):248–54. doi: 10.1016/j.gie.2005.12.038. PMID: 16860077.
14. Romagnuolo J., Bardou M., Rahme E., Joseph L., Reinhold C., Barkun A. N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):547–57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006. PMID: 14530225.