

# Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, Ф.Е. Севрюков, И.С. Пимонова, П.А. Исаев, Н.В. Северская, А.А. Ильин, В.В. Полькин, Д.Ю. Семин, С.В. Васильков, Д.Н. Дербугов, Ю.А. Панасейкин, В.С. Медведев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Павел Анатольевич Исаев isaev@mrrc.obninsk.ru

**Цель исследования** — оценить эффективность дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и таргетной терапии (ТТ) вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных 78 больных рецидивирующим местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ с доказанным прогрессированием опухоли. Ранее проведенное радикальное хирургическое лечение пациентов было неэффективным. Во всех наблюдениях имело место поражение шейных и медиастинальных лимфатических узлов с клинически значимой компрессией верхних дыхательных и пищеварительных путей, магистральных сосудов шеи и средостения. В 59 случаях были выявлены отдаленные метастазы. Конформную ДЛТ в монорежиме провели у 26 пациентов, конформную ДЛТ в сочетании с одномоментной ТТ вандетанибом — у 16, ТТ вандетанибом в монорежиме — у 36. Суммарная очаговая доза в среднем составляла 60 Гр. Выживаемость оценивали по методу Каплана—Майера.

**Результаты.** Выживаемость пациентов после ДЛТ в монорежиме составила 14 мес, после сочетания ДЛТ и ТТ вандетанибом — 48 мес, после ТТ вандетанибом в монорежиме — 50 мес. ДЛТ позволила купировать симптомы, обусловленные компрессией органов и структур шеи и средостения, в значительно более короткие сроки (медиана 3,8 нед), нежели ТТ вандетанибом (медиана 10,2 нед) ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Сочетание ДЛТ и ТТ вандетанибом увеличивает общую выживаемость и является более эффективным методом лечения больных нерезектабельным и прогрессирующим МРЩЖ, чем ДЛТ в монорежиме.

**Ключевые слова:** дистанционная лучевая терапия, таргетная терапия, вандетаниб, медуллярный рак щитовидной железы, выживаемость

**Для цитирования:** Каприн А.Д., Иванов С.А., Севрюков Ф.Е. и др. Эффективность дистанционной лучевой терапии и таргетной терапии вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2018;8(3):72–6.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-72-76

## Efficacy of external beam radiotherapy and targeted therapy with vandetanib in patients with inoperable and progressive medullary thyroid cancer

A. D. Kaprin, S. A. Ivanov, F. E. Sevryukov, I. S. Pimonova, P. A. Isaev, N. V. Severskaya, A. A. Ilyin, V. V. Polkin, D. Yu. Siomin, S. V. Vasilkov, D. N. Derbugov, Yu. A. Panaseikin, V. S. Medvedev

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

**The study objective** is to evaluate modern-era radiotherapy (external beam radiotherapy, EBRT) and target therapy (TT) outcomes for advanced medullary thyroid cancer (MTC).

**Materials and methods.** Seventy eight consecutive patients with stage IV MTC were evaluated. All of them with relapsing locally advanced or metastatic MTC, 16 had clinically relevant mediastinal involvement, and 59 had distant metastasis; 26 patients received conformal EBRT or intensity-modulated radiotherapy in monomode, 16 patients — conformal EBRT with simultaneous TT with vandetanib, 36 patients — TT in monomode. Median EBRT dose was 60 Gy.

**Results.** Kaplan—Meier estimates of the median overall survival rate was 14 months for radiotherapy in monomode, 48 months — for conformal EBRT + simultaneous TT with vandetanib, 50 months — for TT in monomode. EBRT and TT allows for significantly shorter periods (median 3.8 weeks), to relieve the symptoms of compression-mediated organs and structures of the neck and mediastinum than in the TT (median 10.2 weeks) ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** EBRT and TT provided durable locoregional disease control with limited morbidity.

**Key words:** external beam radiotherapy, target therapy, vandetanib, medullary thyroid cancer, survival

**For citation:** Kaprin A. D., Ivanov S. A., Sevryukov F. E. et al. Efficacy of external beam radiotherapy and targeted therapy with vandetanib in patients with inoperable and progressive medullary thyroid cancer. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2018;8(3):72–6.

## Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет около 3–5 % всех случаев рака щитовидной железы. Основным методом лечения МРЩЖ до сих пор остается хирургический. Возможности терапевтических методов при МРЩЖ, особенно его нерезектабельной или метастатической форме, крайне ограничены. Единственным методом системной терапии, клиническая эффективность которого доказана, остается применение ингибиторов тирозинкиназ. Эффективность дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) у пациентов с МРЩЖ до конца не изучена. Недостаточно данных собрано и об эффективности ДЛТ в комбинации с таргетной терапией (ТТ) в лечении нерезектабельного и прогрессирующего МРЩЖ. Отсутствие рандомизированных исследований диктует необходимость ретроспективного анализа собственных данных и сведений, полученных из последних обзорных статей [1].

**Цель исследования** — оценить эффективность ДЛТ и ТТ вандетанибом нерезектабельного и прогрессирующего МРЩЖ.

## Материалы и методы

Обследование и лечение больных МРЩЖ проведено в клинике Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с октября 1997 г. по декабрь 2017 г. Возраст больных колебался от 16 до 80 лет, составляя в среднем  $49,0 \pm 15,02$  года. Соотношение между мужчинами и женщинами составляло 1:1,1.

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 78 больных рецидивирующим местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ с доказанным прогрессированием опухоли (в соответствии с RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей (2009) [2]). Заболеванию не поддавалось локальному радикальному хирургическому лечению. Первичное оперативное вмешательство у всех пациентов включало тиреоидэктомию, селективную шейную лимфодиссекцию. В 23 (29,5 %) случаях потребовалась 2-я операция (модифицированная шейная лимфодиссекция); в 10 (12,8 %) — 3-я (радикальная шейная лимфодиссекция с реконструктивно-пластическим компонентом); в 3 (3,8 %) — 4-я (повторная стернотомия с удалением медиастинальной клетчатки шеи). Несмотря на агрессивную хирургическую тактику, у всех больных продолжалось прогрессирование заболевания, рост метастазов в шейных и медиастинальных лимфатических узлах, что потребовало лучевого лечения. Отдаленные метастазы

выявлены у 59 (75,6 %) пациентов. В 19 (24,4 %) случаях наблюдалось метастатическое поражение нескольких органов: в 1 (1,3 %) — легких, печени и костей, в 1 (1,3 %) — головного мозга, легких и брыжейки, в 8 (10,3 %) — легких и костей, в 5 (6,4 %) — печени и костей, в 1 (1,3 %) — легких и печени, в 1 (1,3 %) — костей и мозга, в 1 (1,3 %) — легких и брыжейки, в 1 (1,3 %) — легких и кожи. Длительность периода, в течение которого клинические признаки продолжающегося опухолевого роста отсутствовали, варьировала от 1 года до 14 лет (в среднем  $4,7 \pm 3,2$  года). В ходе динамического наблюдения в сроки от 30 дней до 9 мес (в среднем  $3,5 \pm 1,8$  мес) были выявлены признаки прогрессирования МРЩЖ: болевой синдром, сосудистые расстройства (синдром верхней полой вены и др.), нарушения функции дыхания, глотания, речи. У всех пациентов при поступлении в клинику проводили комплексное обследование.

ДЛТ в монорежиме проведена у 26 (33,3 %) больных (12 (46,2 %) мужчин, 14 (53,8 %) женщин). Возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет (в среднем  $47,3 \pm 2,2$  года). В 23 (88,5 %) случаях ДЛТ в статическом режиме проводили на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат Р» с энергией источника излучения  $^{60}\text{Co}$  1,25 МэВ. Облучение осуществляли в традиционном режиме: 5 раз в неделю в разовой очаговой дозе 2 Гр. Величину суммарной очаговой дозы устанавливали индивидуально, в зависимости от радиочувствительности опухоли, которую определяли в процессе лечения. В 3 (11,5 %) случаях была проведена 3D-конформная ДЛТ на ускорителе Elekta Axesse. Для лечения использовали фотоны в диапазоне энергий от 6 до 15 МэВ. Мониторинг нежелательных явлений проводили в соответствии с CTCAE 4.0 (National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, шкала токсичности Национального института рака США). Частоту и тяжесть лучевых реакций изучали в динамике, регистрировали все изменения здоровых окружающих тканей по общей системе определения токсичности по шкале оценки острых радиационных осложнений RTOG/EORTC (1995) (Radiation Therapy Oncology Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer, Группа по изучению радиотерапии в онкологии и Европейская организация по исследованию и лечению рака).

ДЛТ в сочетании с таргетной терапией вандетанибом проведена у 16 (20,5 %) больных (10 (62,5 %) мужчин, 6 (37,5 %) женщин). Возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет (в среднем  $49,9 \pm 3,5$  года). У 13 (81,3 %) больных осуществляли ДЛТ в конвенциональном режиме, у 3 (18,7 %) — 3D-конформную ДЛТ.

ТТ вандетанибом (ежедневно перорально 300 мг/сут) в 4 (5,1 %) случаях проводили одновременно с ДЛТ, в 12 (15,4 %) — назначали после облучения в сроки до 1 мес. Эффективность терапии вандетанибом оценивали каждые 8 нед. Исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Sensation Open (Siemens) до и после внутривенного болюсного введения 100–120 мл контрастного вещества (ультравист 370) со скоростью 2,5–3,5 мл/с в артериальную и в венозную фазы контрастирования.

ТТ вандетанибом в монорежиме проведена у 36 (46,2 %) пациентов (15 (41,6 %) мужчин, 21 (53,4 %) женщины). Возраст больных варьировал от 16 до 80 лет (в среднем  $49,8 \pm 2,9$  года). Исходная доза составляла 300 мг/сут.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Продолжительность жизни оценивали с 1-го дня лечения до последнего дня наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Непосредственные результаты лечения

Полный регресс наблюдался у 1 (1,2 %) из 78 обследованных, частичный регресс — у 26 (33,3 %), стабилизация — у 43 (55,2 %). В 8 (10,3 %) из 78 случаев на фоне лечения выявлено прогрессирование опухоли.

В группе пациентов, прошедших курс ДЛТ в монорежиме, полного клинического регресса не зарегистрировано. Частичный регресс произошел у 5 (19,2 %) пациентов, причем у 3 (11,5 %) размер опухоли уменьшился более чем на 50 %. При дополнительном анализе выявлено, что у всех этих пациентов была проведена 3D-конформная ДЛТ. Стабилизация наблюдалась у 17 (65,4 %) пациентов. В 4 (15,4 %) случаях МРЩЖ продолжал прогрессировать. Таким образом, общий ответ опухоли на ДЛТ — 19,2 %. В большинстве случаев значимого снижения уровня опухолевых маркеров не было; лишь у больных, прошедших курс 3D-конформной ДЛТ, уровень кальцитонина снизился более чем на 50 % в сроки от 2 до 5 нед (медиана 3,8 нед).

У пациентов, которые получали ДЛТ и ТТ вандетанибом, не зарегистрировано полного клинического регресса или прогрессирования опухоли. Частичный регресс наблюдался в 7 (43,8 %) случаях, причем у 2 из 3 больных, у которых была проведена 3D-конформная ДЛТ, размер опухоли уменьшился более чем на 50 %. Стабилизация произошла у 9 (56,2 %) пациентов. Таким образом, общий ответ на лечение — 43,8 %. На фоне лечения в сроки от 4 до 16 нед (в среднем  $6,9 \pm 0,8$  нед) отмечено снижение уровня кальцитонина более чем на 50 % в 6 (37,5 %) случаях — чаще у тех пациентов, у которых имел место частичный регресс, в том числе у 2 из 3 больных, которые прошли курс 3D-конформной

ДЛТ. Таким образом, ДЛТ с 3D-планированием дала эффект в большинстве (5 из 6) случаев, что свидетельствует об эффективности этого метода лечения.

В группе пациентов, получавших ТТ вандетанибом в монорежиме, полный регресс оцениваемого очага произошел в 1 (2,8 %) случае, в неопределяемых очагах отмечена стабилизация. У 14 (38,8 %) пациентов наблюдался частичный регресс, причем у 2 из них размер опухоли уменьшился более чем на 50 %. У 17 (47,2 %) больных зарегистрирована стабилизация, у 4 (11,2 %) — прогрессирование заболевания. Таким образом, общий ответ на лечение — 41,6 %. В 16 (44,4 %) случаях на фоне лечения в сроки от 5 до 12 нед (в среднем  $6,2 \pm 1,1$  нед) отмечено снижение уровня кальцитонина (также в случаях частичного регресса).

#### Отдаленные результаты лечения

Общая и безрецидивная выживаемость — наиболее объективные критерии оценки эффективности лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших только ДЛТ, составила 11 мес (от 7 до 29 мес) (рис. 1). Медиана продолжительности жизни в этой группе составила 14 мес (от 12 до 32 мес); 1 год прожили 19 (73,1 %) больных, 2 года — 3 (11,5 %) (рис. 2).

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших ДЛТ и ТТ вандетанибом, составила 36 мес (от 20 до 85 мес) (см. рис. 1). Медиана продолжительности жизни в этой группе составила 48 мес (от 24 до 86 мес) (см. рис. 2); 1 год в этой группе прожили 16 (100 %) больных, 2 года — 14 (87,5 %), 3 года — 12 (72,2 %), 5 лет — 4 (27,1 %). Таким образом, общая и безрецидивная выживаемость в группе

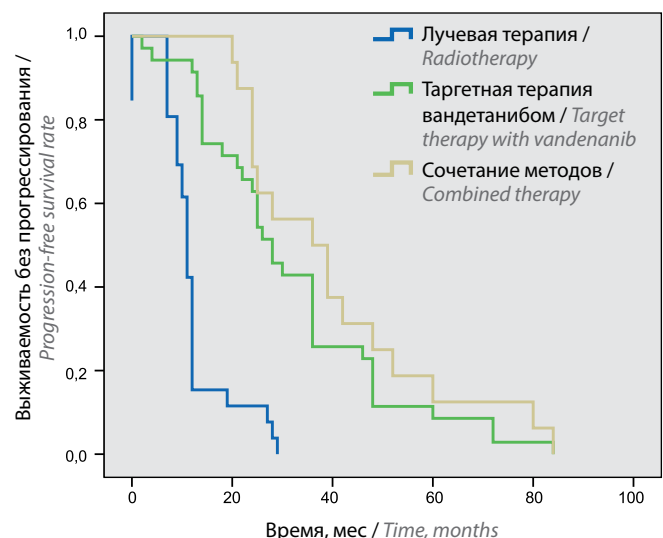
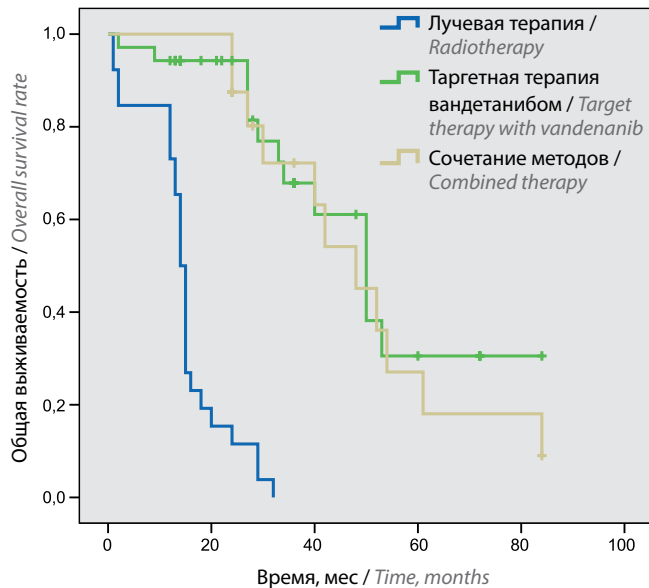


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования после лучевой терапии, таргетной терапии вандетанибом и их сочетания  
Fig. 1. Progression-free survival curves after radiotherapy, target therapy with vandetanib, and its combination



**Рис. 2.** Общая выживаемость после лучевой терапии, таргетной терапии вандетанибом и их сочетания  
**Fig. 2.** Overall survival curves after radiotherapy, target therapy with vandetanib, and its combination

больных, у которых было использовано сочетание ДЛТ и ТТ вандетанибом, была статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных, у которых провели ДЛТ в монорежиме. Кроме того, доля пациентов, у которых не зафиксировано рецидивов в течение 20 мес, после сочетанного применения ДЛТ и ТТ была статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ), чем после ТТ в монорежиме.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, прошедших курс ТТ вандетанибом, составила 28 мес (от 2 до 84 мес) (см. рис. 1). Медиана продолжительности жизни в этой группе составила 50 мес (от 2 до 85 мес) (см. рис. 2); 1 год в этой группе прожили 33 (94,3 %) пациента, 2 года — 33 (94,3 %), 3 года — 27 (67,9 %), 5 лет — 22 (18,7 %) (см. рис. 2). Из этой группы выбыл 1 пациент по причине, не связанной с его болезнью. Таким образом, общая и безрецидивная выживаемость в группе больных, у которых была проведена ТТ в монорежиме, была статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных, у которых была проведена ДЛТ в монорежиме, и статистически не отличалась ( $p = 0,10$ ) от показателей группы больных, получавших ДЛТ в сочетании с ТТ. Однако доля пациентов, у которых не зафиксировано рецидивов в течение 20 мес, после ДЛТ в сочетании с ТТ была статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ), чем после ТТ в монорежиме.

Проведение ТТ в монорежиме позволило добиться общего ответа у 15 (41,6 %) пациентов, что статистически значимо не отличается от результата сочетанного применения ДЛТ и ТТ (7 (43,8 %) пациентов). Данное

обстоятельство свидетельствует в пользу ТТ. Вместе с тем ДЛТ, особенно 3D-конформная, позволяет добиться купирования симптомов, обусловленных компрессией органов и структур шеи и средостения, в значительно более короткие сроки (от 2 до 5 нед, медиана 3,8 нед), нежели ТТ (от 8 до 12 нед, медиана 10,2 нед) ( $p < 0,001$ ).

У 9 (21,4 %) из 42 больных, которые прошли курс ДЛТ, в процессе лечения была отмечена боль при проглатывании пищи и дисфагия легкой степени. Одной из составляющих триады эзофажита (рвоты) не было ни в одном случае. У 12 (28,6 %) больных на фоне ДЛТ в сроки от 14 до 42 дней (в среднем  $31,1 \pm 6,5$  дня) наблюдался кашель. Данное обстоятельство расценивалось как нежелательное явление (трахеит), которое требовало назначения щелочно-масляных ингаляций, антибактериальной терапии. В 19 (45,2 %) случаях во время курса облучения и после его завершения отмечалась легкая эритема, выпадение волос, сухая десквамация эпителия. Частота лучевых реакций после ДЛТ в монорежиме и после ДЛТ в сочетании с ТТ статистически значимо не различалась ( $p = 0,10$ ). Следовательно, вандетаниб не обладает радиосенсибилизирующими свойствами.

Нежелательные явления после ТТ зарегистрированы у 47 (90,4 %) из 52 больных. Частота редукции дозы при ТТ в сочетании с ДЛТ и при ТТ в монорежиме статистически значимо не различалась ( $p = 0,10$ ). Токсичность III–IV степени зарегистрирована у 5 (9,6 %) пациентов, что потребовало приостановки терапии. Однократное уменьшение дозы имело место в 22 (42,3 %) случаях в сроки от 4 до 12 нед (медиана  $6,6 \pm 0,6$  нед), двукратное — в 6 (11,5 %) случаях в сроки от 8 до 60 нед (медиана  $29,71 \pm 8,9$  нед). Наиболее распространенными нежелательными явлениями во время лечения оказались диарея — у 29 (55,8 %) больных, сыпь — у 23 (44,2 %), тошнота — у 17 (32,7 %), артериальная гипертензия — у 16 (30,8 %), головная боль — у 13 (25 %). Все побочные эффекты были обратимыми и управляемыми путем редукции дозы.

В литературе мы не встретили работ, посвященных применению ДЛТ и ТТ вандетанибом у пациентов с нерезектабельным и прогрессирующим МРЩЖ. Имеются публикации об использовании ДЛТ в монорежиме [3, 4] и ТТ в монорежиме [5–7].

### Заключение

Использование ДЛТ в сочетании с ТТ вандетанибом у больных нерезектабельным и прогрессирующим МРЩЖ обладает предсказуемым и контролируемым профилем токсичности и улучшает показатели общей выживаемости, что делает такой подход более эффективным по сравнению с применением ДЛТ в монорежиме.



## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. RECIST. Version 1.1 Update. Available at: <http://irrecist.com/recist/recist-in-practice/01.html>.
2. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск 2017;26(2):26–40. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiatsiya i risk = Radiation and Risk 2017;26(2):26–40. (In Russ.)].
3. Schwartz D.L., Rana V., Shaw S. et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer — local disease control in the modern era. Head Neck 2008;30(7):883–8. DOI: 10.1002/hed. 20791. PMID: 18213725.
4. Terezakis S.A., Lee K.S., Ghossein R.A. et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(3):795–801. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.012. PMID: 18676097.
5. Trimboli P., Castellana M., Virili C. et al. Efficacy of vandetanib in treating locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma according to RECIST criteria: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9:224. DOI: 10.3389/fendo.2018.00224. PMID: 29774010.
6. Cooper M.R., Yi S.Y., Alghamdi W. et al. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Pharmacother 2014;48(3):387–94. DOI: 10.1177/1060028013512791. PMID: 24259657.
7. Wells S.A. Jr, Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010;28(5):767–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6604. PMID: 20065189.

## Вклад авторов

А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;  
 С.А. Иванов: разработка дизайна исследования;  
 Ф.Е. Севрюков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 И.С. Пимонова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
 П.А. Исаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
 Н.В. Северская: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 А.А. Ильин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 В.В. Полькин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Д.Ю. Семин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 С.В. Васильков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Д.Н. Дербугов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Ю.А. Панасейкин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 В.С. Медведев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

## Authors' contributions

A.D. Kaprin: developing the research design;  
 S.A. Ivanov: developing the research design;  
 F.E. Sevryukov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 I.S. Pimonova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;  
 P.A. Isaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
 N.V. Severskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 A.A. Ilyin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 V.V. Polkin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 D.Yu. Siomin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 S.V. Vasilkov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 D.N. Derbugov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 Yu.A. Panaseikin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;  
 V.S. Medvedev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

## ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>  
 Ф.Е. Севрюков / F.E. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>  
 П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>  
 Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>  
 А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>  
 В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>  
 Д.Ю. Семин / D.Yu. Siomin: <https://orcid.org/0000-0003-0442-6933>  
 С.В. Васильков / S.V. Vasilkov: <https://orcid.org/0000-0002-4423-5640>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 26.08.2018. **Принята к публикации:** 28.09.2018

**Article received:** 26.08.2018. **Accepted for publication:** 28.09.2018