

# Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования

Ш.И. Мусин, С.В. Осокин, Т.Г. Яценко, А.В. Султанбаев, М.М. Замилов, М.М. Вахитов, В.В. Ильин

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан;  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, д. 73/1

Контакты: Шамиль Исмагилович Мусин musin\_shamil@mail.ru

**Цель исследования** – оценить возможность определения сигнального лимфатического узла (СЛУ) при раке полости рта (cT1–2N0M0) лимфосцинтиграфическим методом.

**Материалы и методы.** В 2016–2018 гг. проведено определение СЛУ у 23 пациентов с раком полости рта (cT1–2N0M0): у 15 – с раком языка, у 8 – с раком дна полости рта. СЛУ определяли лимфосцинтиграфическим методом – путем перитуморального введения радиофармпрепарата «Технефит» в дозе от 40 до 80 МБк в зависимости от сроков проведения биопсии. Визуализацию СЛУ осуществляли методом планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией. Интраоперационно СЛУ выявляли путем радиометрии с применением гамма-зонда.

**Результаты.** При раке дна полости рта СЛУ был идентифицирован только у 2 (25 %) из 8 пациентов, при раке языка – у 14 (93,3 %) из 15 пациентов. Всего при раке языка обнаружено 17 СЛУ. У 4 (26,7 %) из 15 пациентов выявлены метастазы в СЛУ. Ложноотрицательные результаты получены в 6,7 % случаев.

**Заключение.** Биопсия СЛУ с применением лимфосцинтиграфического метода имеет высокую диагностическую значимость для определения ранних стадий рака языка.

**Ключевые слова:** рак языка, сигнальный лимфатический узел, метастазы, биопсия, лимфосцинтиграфия

**Для цитирования:** Мусин Ш.И., Осокин С.В., Яценко Т.Г. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов с применением непрямого лимфосцинтиграфического метода при раке слизистой оболочки полости рта cT1–2N0M0: результаты одноцентрового исследования. Опухоли головы и шеи 2019;9(1):68–73.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-1-68-73

## A biopsy of the signaling lymph node in case of early oral cancer (cT1–2N0M0) by the lymphoscintigraphic method: one center study

Sh.I. Musin, S.V. Osokin, T.G. Yatsenko, A.V. Sultanbaev, M.M. Zamilov, M.M. Vakhitov, V.V. Ilyin

Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa 450054, Russia

**The study objective** is to evaluate the possibility of determining the signaling lymph node (SLN) in oral cancer (T1–2N0M0) with lymphoscintigraphic method.

**Materials and methods.** In 2016–2018, SLNs were determined for 23 patients with oral cancer (cT1–2N0M0): for 15 patients with cancer of the tongue, for 8 patients with cancer of the floor of the mouth cavity. SLNs were determined by radiolymphoscintigraphic method by peritumoral administration of Tehnefit radiopharmaceutical in a dose of 40 to 80 MBq, depending on the timing of the signal lymph node biopsy. Visualization of the signaling lymph node was carried out by planar scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with x-ray computed tomography. Intraoperative SLN was detected using intraoperative radiometry using a gamma probe.

**Results.** In cancer of the floor of the mouth, SLNs were identified only in 2 (25 %) of 8 cases. In cancer of the language, SLN were identified in 14 (93.3 %) of 15 cases. In total, SLNs were diagnosed with cancer in 17 patients. In 4 (26.7 %) of 15 patients, cancer metastases in SLNs were identified. False negative results were obtained in 6.7 % of cases.

**Conclusion.** A biopsy of the SLN by the lymphoscintigraphic method has a high diagnostic value for staging the early stages of cancer of the tongue.

**Key words:** cancer of the tongue, signaling lymph node, metastases, biopsy, lymphoscintigraphy

**For citation:** Musin Sh.I., Osokin S.V., Yatsenko T.G. et al. A biopsy of the signaling lymph node in case of early oral cancer (cT1–2N0M0) by the lymphoscintigraphic method: one center study. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(1):68–73.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, при сохранении современных темпов прироста населения и показателей заболеваемости раком полости рта и губы к 2040 г. число больных раком полости рта и губы достигнет 545 тыс. Если не произойдет кардинальных изменений в ранней диагностике и лечении рака полости рта и губы, в 2040 г. от него умрут 275 тыс. человек, большинство которых составят больные раком полости рта [1].

Неудовлетворительные результаты лечения рака полости рта во многом определяют агрессивный характер его локорегионарного распространения. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и их распространение — наиболее важный прогностический фактор [2]. Несмотря на условно благоприятный прогноз у пациентов с I и II стадиями, у них также сохраняется риск регионарного метастазирования, которое носит скрытый характер. Выявление скрытых метастазов остается за пределами диагностических возможностей ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной (КТ), магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [3]. По данным разных авторов, частота скрытого регионарного метастазирования при раке полости рта T1–2 составляет от 10 до 38 %, что существенно влияет на выживаемость [4, 5].

В целом стратегия ведения больных с клинической стадией N0 рака полости рта определяется риском регионарного метастазирования. По данным М.Н. Weiss и соавт., ожидаемая эффективность лимфодиссекции выше, чем эффективность стратегии ожидания и облучения путей лимфооттока при риске метастазирования >20 % [6]. М. Окуга и соавт. отмечают, что ожидаемая эффективность лимфодиссекции выше, чем эффективность стратегии ожидания, при риске метастазирования >40 % [7]. Многие исследования продемонстрировали, что общая выживаемость не различалась в группе наблюдения и группе больных, перенесших электроивную шейную лимфодиссекцию. Таким образом, выбор стратегии наблюдения в большинстве случаев рака полости рта ранних стадий был вполне обоснован, поскольку позволял избежать ненужных операций [8]. В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в медицинском центре Тата Мемориал (Tata Memorial Hospital, Мумбаи, Индия), напротив, выявлено увеличение не только общей, но и безрецидивной выживаемости у больных, у которых была выполнена электроивная шейная лимфодиссекция, по сравнению с показателями группы наблюдения [9]. Но не стоит забывать, что шейная лимфодиссекция сопряжена с риском развития типичных хирургических осложнений (кровотечения, нагноения и т. п.), а также специфических осложнений (повреждения спинальной части добавочного нерва). По данным ряда авторов, частота этих осложнений колеблется от 7 до 77 % [10, 11].

Как альтернатива шейной лимфодиссекции в клиническую практику широко внедряется метод биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ). Данная методика основана на представлении о том, что первичная опухоль преимущественно метастазирует в одну группу лимфатических узлов — сигнальных, прежде чем распространиться на другие лимфатические узлы. Данная концепция и основанная на ней методика биопсии СЛУ показали свою состоятельность при раке молочной железы и меланоме, причем с высокой информативностью. Впоследствии биопсия СЛУ также была широко внедрена в клиническую практику для диагностики ранних стадий рака полости рта и внесена в национальные клинические рекомендации ряда стран [12–15].

**Цель исследования** — оценить возможность определения сигнального СЛУ при раке полости рта (сT1–2N0M0) лимфосцинтиграфическим методом.

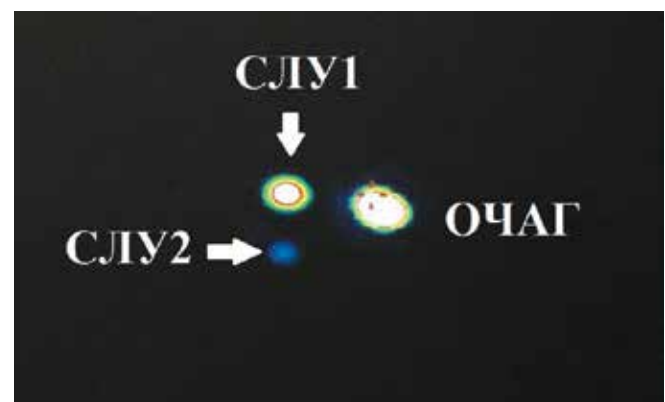
## Материалы и методы

Проведен анализ результатов биопсии СЛУ, выполненной в 2016–2018 гг. у 23 пациентов (9 мужчин и 14 женщин) с раком полости рта (сT1–2N0M0): у 8 — с раком дна полости рта, у 15 — с раком языка. Средний возраст пациентов составил 56,7 года.

Биопсию СЛУ выполняли по протоколу, утвержденному этическим комитетом Республиканского клинического онкологического диспансера (Уфа, Башкортостан), который почти полностью соответствует зарубежным практическим рекомендациям [11].

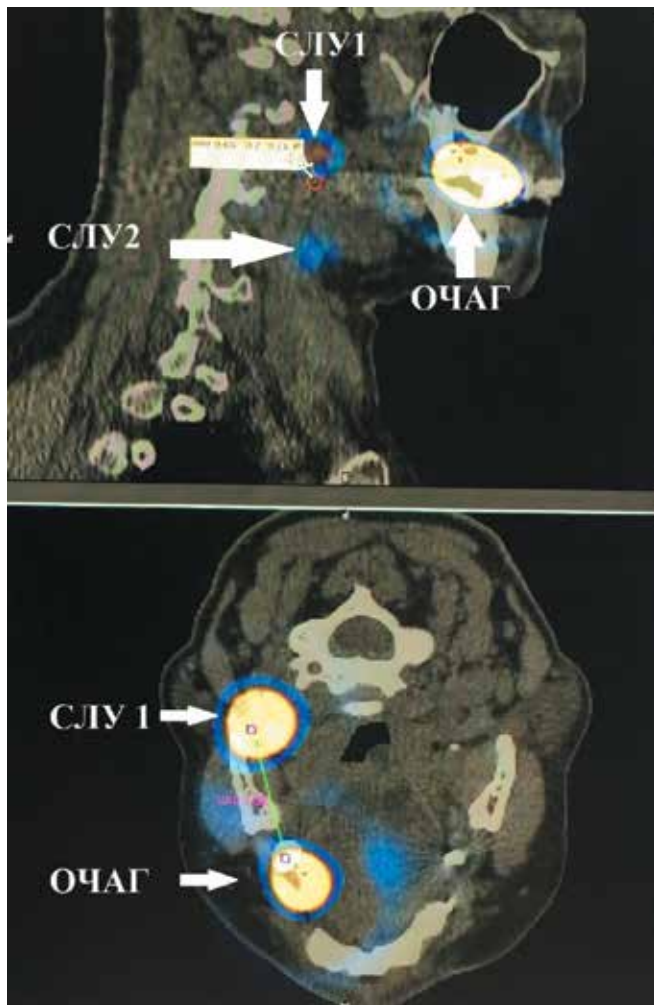
Паратуморально на условных 3, 6, 9, 12 ч инсулиновым шприцем вводили одинаковое количество радиофармпрепарата (РФП) «Технефит», содержащего  $^{99m}\text{Tc}$ : в день операции — с активностью 20–40 МБк, за день до операции — с активностью 40–80 МБк. Количество РФП колебалось от 0,4 до 1 мл.

Через 6 ч проводили планарную сцинтиграфию (рис. 1), однофотонную эмиссионную компьютерную



**Рис. 1.** Сцинтиграфия через 6 ч после введения радиофармпрепарата: первичный очаг, 1-й (СЛУ1) и 2-й (СЛУ2) сигнальные лимфатические узлы

**Fig. 1.** Scintigraphy 6 hours after the injection of the radiopharmaceutical: the primary focus, 1st (СЛУ1) and 2nd (СЛУ2) signal lymph node



**Рис. 2.** Сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, через 6 ч после введения радиофармпрепарата: первичный очаг, 1-й (СЛУ1) и 2-й (СЛУ2) сигнальные лимфатические узлы

**Fig. 2.** Scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with x-ray computed tomography 6 hours after the injection of the radiopharmaceutical: the primary focus, 1st (СЛУ1) and 2nd (СЛУ2) signal lymph node

томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), с целью выявления СЛУ и определения его локализации (рис. 2). При ОФЭКТ-КТ на коже маркировали примерную локализацию СЛУ.

После удаления первичного очага интраоперационно определяли локализацию СЛУ с помощью гамма-зонда Gamma Finder II (World of Medicine GmbH, Германия) чрескожно (рис. 3). По силовым линиям проводили разрез длиной от 2 до 4 см и в ране с помощью гамма-зонда определяли лимфатический узел, являющийся источником излучения РФП. Выполняли биопсию данного СЛУ, после чего гамма-зондом повторно определяли наличие источника сигнала РФП. При отсутствии источника сигнала процедуру завершали, а при обнаружении дополнительных СЛУ



**Рис. 3.** Определение сигнального лимфатического узла с помощью гамма-зонда

**Fig. 3.** Determination of the signal lymph node using a gamma probe

проводили их биопсию. При выявлении 2 и более СЛУ их маркировали отдельно с фиксацией интенсивности сигнала.

Удаленные СЛУ направляли на срочное или плановое гистологическое исследование. В случае обнаружения метастаза рака в СЛУ при срочном гистологическом исследовании незамедлительно выполняли шейную лимфодиссекцию. При обнаружении метастаза рака в СЛУ при плановом гистологическом исследовании шейную лимфодиссекцию осуществляли не позднее 3 нед после 1-й операции.

### Результаты и обсуждение

В нашей работе определение СЛУ проводилось непрямым лимфосцинтиграфическим методом — путем введения радиофармпрепарата, содержащего  $^{99m}\text{Tc}$ , и регистрации его накопления с использованием планарной сцинтиграфии, ОФЭКТ-КТ и гамма-зонда. Планарная сцинтиграфия позволяла выявить наличие СЛУ, а ОФЭКТ-КТ — с высокой точностью определить их расположение. В метаанализе Т.М. Govers и соавт. отмечено, что об использовании планарной лимфосцинтиграфии и гамма-зонда для обнаружения СЛУ сообщалось во многих публикациях, тогда как краситель и ОФЭКТ-КТ использовались реже — соответственно в 6 и 3 исследованиях из 21 [16]. По данным S.K. Naegle и соавт., планарной сцинтиграфии и интраоперационного применения гамма-зонда достаточно для визуализации СЛУ [17]. Напротив, результаты, полученные A. Vilde и соавт. [18], I.J. den Toom и соавт. [19], свидетельствуют о высокой значимости ОФЭКТ-КТ для точного обнаружения локализации СЛУ.

Выявить СЛУ при раке дна полости рта удалось только у 2 (25 %) из 8 пациентов. Зарубежные коллеги

также сталкивались с трудностями при попытках обнаружить СЛУ при раке дна полости рта [20]. При данной локализации рака из-за близости первичного очага и СЛУ происходит так называемое засвечивание СЛУ сигналом от первичного очага, что не позволяет его выявить. I.J. den Toom и соавт. отмечают, что проведение ОФЭКТ-КТ повысило частоту обнаружения СЛУ, расположенных близко к первичному очагу, и дополнительных СЛУ 2-го и 3-го эшелона. При раке дна полости рта более часто были получены ложноотрицательные результаты, чем при раке языка – соответственно в 2 (10,5 %) из 19 и в 2 (5,1 %) из 39 случаев [19]. В нашем исследовании существенные затруднения связаны, как мы считаем, с достаточно большим размером частиц коллоида «Технефита» (200–1000 нм). За рубежом применяются содержащие  $^{99m}\text{Tc}$  препараты Nanocoll, Nanocis с размером частиц коллоида соответственно <80 и <100 нм. Размер частиц коллоида крайне важен для лимфосцинтиграфии. Так, частицы размером <5 нм легко проникают через капиллярные мембраны и попадают в кровеносное русло, минуя лимфатический коллектор. Более крупные частицы (>500 нм) медленнее попадают в афферентные лимфатические сосуды и плохо накапливаются в лимфатических узлах [21]. Возможно, применения крупных частиц коллоида в рамках одно- и двухдневного протокола недостаточно для адекватного накопления РФП в СЛУ; это требует дальнейшего изучения.

При раке языка СЛУ были идентифицированы у 14 (93,3 %) из 15 пациентов. Этот результат в целом соответствует данным метаанализа, в котором частота обнаружения СЛУ варьирует от 91,7 до 100 % [16]. Всего было выявлено 17 СЛУ, в том числе у 2 пациентов – по 3 СЛУ, у 1 пациента – 2 СЛУ, у 9 пациентов – по 1 СЛУ. В среднем на 1 пациента приходилось 1,2 СЛУ, тогда как в исследовании SENT (Sentinel European Node Trial) было удалено в среднем 3,2 СЛУ на 1 пациента [12].

Во всех случаях расположение СЛУ было ипсилатеральным; контралатеральных СЛУ не обнаружили. Этот результат также ставит много вопросов о выявлении контралатеральных СЛУ. В исследовании SENT удалось выявить билатеральное расположение СЛУ в 10 % случаев и только контралатеральные СЛУ – в 2,4 % [12].

В 4 случаях СЛУ располагались в лимфатических узлах шеи I уровня, в 7 случаях – II уровня, в 3 случаях – III уровня. Локализация выявленных СЛУ соответствует преимущественным уровням метастазирования рака полости рта.

У 4 (26,7 %) из 14 пациентов обнаружены макрометастазы в СЛУ. У 11 (73,7 %) из 14 больных

метастазы в СЛУ выявлены не были. У 1 (11,1 %) из 9 пациентов выявлен метастаз в СЛУ при локализации первичной опухоли в теле (передних двух третях) языка, у 3 (50 %) из 6 больных метастазы в СЛУ определены при локализации первичной опухоли в задней трети языка. В исследовании SENT частота регионарного метастазирования была одинаковой при локализации первичной опухоли как в передних, так и в задних отделах языка [12].

У 2 пациентов метастазы выявлены при срочном гистологическом исследовании СЛУ методом замороженных срезов; у них незамедлительно была проведена диссекция шейных лимфатических узлов I–V уровней. Вопрос о преимуществах планового и срочного гистологических исследований остается спорным. По некоторым данным, гистологическое исследование замороженных срезов имеет информативность, сопоставимую с информативностью планового исследования, при выявлении макрометастазов, но не при поиске микрометастазов и изолированных опухолевых клеток [22].

У 2 пациентов метастазы обнаружены при плановом гистологическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином; в таких случаях шейная лимфодиссекция была проведена в отсроченном порядке в течение 3 нед после 1-го оперативного вмешательства согласно рекомендациям [11]. У всех пациентов с учетом наличия регионарных метастазов была проведена адьювантная лучевая терапия.

Срок наблюдения больных раком языка после биопсии СЛУ составил от 4 до 26 мес. У 1 (6,7 %) из 14 пациентов после биопсии СЛУ получен ложноотрицательный результат, на 6-й месяц наблюдения диагностированы регионарные метастазы. У этого пациента СЛУ был обнаружен на II уровне справа. В ходе наблюдения у пациента диагностирован неподвижный метастаз в лимфатическом узле III уровня. С учетом клинических данных и данных визуализации (ультразвукового исследования, КТ с контрастированием) случай был признан нерезектабельным.

### Заключение

Биопсия СЛУ при ранних стадиях рака языка (сT1–2N0M0) позволяет минимально инвазивно выявить регионарные метастазы, определить их распространенность без выполнения электрошейной лимфодиссекции. Этот метод дает возможность установить гистологический статус СЛУ и избежать объемных вмешательств на шейном лимфатическом коллекторе у 70 % пациентов при раке языка на ранних стадиях.

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

1. The Global Cancer Observatory. Available at: <http://gco.iarc.fr>.
2. Layland M.K., Sessions D.G., Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope* 2005;115(4):629–39. DOI: 10.1097/01.mlg.0000161338.54515.b1. PMID: 15805872.
3. Stoeckli S.J., Haerle S.K., Strobel K. et al. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Head Neck* 2012;34(4):469–76. DOI: 10.1002/hed.21764. PMID: 21604319.
4. Hakeem A.H., Pradhan S.A., Tubachi J., Kannan R. Outcome of per oral wide excision of T1-2 N0 localized squamous cell cancer of the buccal mucosa – analysis of 156 cases. *Laryngoscope* 2013;123(1):177–80. DOI: 10.1002/lary.23707. PMID: 22952001.
5. Koerdts S., Röckl J., Rommel N. et al. Lymph node management in the treatment of oral cancer: analysis of a standardized approach. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(10):1737–42. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.08.002. PMID: 27580851.
6. Weiss M.H., Harrison L.B., Isaacs R.S. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(7):699–702. DOI: 10.1001/archotol.1994.01880310005001. PMID: 8018319.
7. Okura M., Aikawa T., Sawai N.Y. et al. Decision analysis and treatment threshold in a management for the N0 neck of the oral cavity carcinoma. *Oral Oncol* 2009;45(10):908–11. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.013. PMID: 19457712.
8. Duvvuri U., Simental A.A. Jr, D'Angelo G. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 2004;114(12):2228–34. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149464.73080.20. PMID: 15564851.
9. D'Cruz A.K., Vaish R., Kapre N., Dandekar M. et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):521–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007. PMID: 26027881.
10. Umeda M., Shigeta T., Takahashi H. et al. Shoulder mobility after spinal accessory nerve-sparing modified radical neck dissection in oralcancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(6):820–4. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.11.027. PMID: 20299249.
11. Alkureishi L.W., Burak Z., Alvarez J.A. et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3190–210. DOI: 10.1245/s10434-009-0726-8. PMID: 19795174.
12. Schilling C., Stoeckli S.J., Haerle S.K. et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2777–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.023. PMID: 26597442.
13. Cramer J.D., Sridharan S., Ferris R.L. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection for stage I to II oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2019;129(1):162–9. DOI: 10.1002/lary.27323. PMID: 30284248.
14. Civantos F.J., Zitsch R.P., Schuller D.E. et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1395–400. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8777. PMID: 20142602.
15. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org>.
16. Govers T.M., Hannink G., Merks M.A. et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol* 2013;49(8):726–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.04.006. PMID: 23680537.
17. Haerle S.K., Hany T.F., Strobel K. et al. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3118–24. DOI: 10.1245/s10434-009-0632-0. PMID: 19636629.
18. Bilde A., Von Buchwald C., Mortensen J. et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol* 2006;126(10):1096–103. DOI: 10.1080/00016480600794453. PMID: 16923717.
19. Den Toom I.J., van Schie A., van Weert S. et al. The added value of SPECT-CT for the identification of sentinel lymph nodes in early stage oral cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(6):998–1004. DOI: 10.1007/s00259-017-3613-8. PMID: 28132110.
20. Ross G.L., Soutar D.S., MacDonald D.G. et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(7):690–6. DOI: 10.1245/ASO.2004.09.001. PMID: 15197011.
21. Uren R.F., Thompson J.F., Howman-Giles R.B. *Lymphatic drainage of the skin and breast*. Singapore: Harwood Academic Publishers, 1999. Pp. 40–49.
22. Vorburger M.S., Broglie M.A., Soltermann A. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2012;106(7):816–9. DOI: 10.1002/jso.23156. PMID: 22585742.

**Вклад авторов**

Ш.И. Мусин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

С.В. Осокин: получение данных для анализа, написание текста статьи;

Т.Г. Яценко: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.В. Султанбаев: получение данных для анализа;

М.М. Замитов: получение данных для анализа;

М.А. Вахитов: получение данных для анализа;

В.В. Ильин: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

Sh.I. Musin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the data, article writing;

S.V. Osokin: obtaining data for analysis, article writing;

T.G. Yatsenko: obtaining data for analysis, analysis of the data;

A.V. Sultanbaev: obtaining data for analysis;

M.M. Zamilov: obtaining data for analysis;

M.A. Vakhitov: obtaining data for analysis;

V.V. Ilyin: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Ш.И. Мусин/Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

С.В. Осокин/S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>

Т.Г. Яценко/T.G. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0002-8582-2526>

А.В. Султанбаев/A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

М.М. Замиллов/M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>

М.А. Вахитов/M.A. Vakhitov: <https://orcid.org/0000-0001-9795-3729>

В.В. Ильин/V.V. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0003-1334-5887>

**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.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

**Статья поступила:** 19.01.2019. **Принята к публикации:** 18.02.2019.

**Article received:** 19.01.2019. **Accepted for publication:** 18.02.2019.