

Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы

Ф.С. Севрюков¹, Е.В. Бородавина¹, П.А. Исаев¹, В.В. Полькин¹, А.А. Ильин¹, С.В. Васильков¹,
Ю.А. Панасейкин¹, Д.Н. Дербугов¹, С.А. Иванов¹, С.О. Подвязников², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

Кожные токсические реакции — частое нежелательное явление при противоопухолевой терапии. Они наиболее выражены при лечении мультикиназными ингибиторами, действие которых направлено на конкретные молекулярные мишени. Данная статья посвящена проблеме дерматотоксичности у больных раком щитовидной железы, получающих мультикиназные ингибиторы: сорафениб, вандетаниб, кабозантиниб и левантиниб. Высокий риск появления кожных токсических реакций у пациентов, получающих эти препараты, диктует необходимость более пристального изучения механизмов развития этих нежелательных явлений с целью достижения контроля над ними.

Ключевые слова: дерматотоксичность, побочные эффекты, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, вандетаниб, кабозантиниб, левантиниб

Для цитирования: Севрюков Ф.С., Бородавина Е.В., Исаев П.А. и др. Нежелательные кожные реакции на применение мультикиназных ингибиторов в лечении рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2020;10(4):44–9.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-4-44-49



Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer

F.S. Sevryukov¹, E.V. Borodavina¹, P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, A.A. Ilyin¹, S.V. Vasilkov¹, Yu.A. Panaseykin¹, D.N. Derbugov¹,
S.A. Ivanov¹, S.O. Podvyaznikov², A.D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Dermal toxicity of anti-cancer drugs apparent in patients with thyroid cancer. This side effect appears, in particular, in relation to increased administration of targeted anti-cancer treatment, especially tyrosinkinase inhibitors, towards various receptors of growth factors which are applied in the ethiopathogenesis of a tumor cell. Our article focuses on the dermatotoxicity, designated also as skin reaction, which most frequently occurs in patients treated by tyrosinkinase inhibitors — sorafenib, vandetanib, cabozantinib and lenvatinib. High prevalence of dermatotoxicity, reported by patients, treated with these drugs underscores the need for greater understanding of the pathogenesis and management of this syndrome.

Key words: dermatotoxicity, side effects, multikinase inhibitors, sorafenib, vandetanib, cabozantinib, lenvatinib

For citation: Sevryukov F.S., Borodavina E.V., Isaev P.A. Side skin reactions of multikinase inhibitors in treatment of thyroid cancer. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(4):44–9. (In Russ.).

Введение

Механизм действия таргетной терапии заключается в блокировании роста и распространения клеток злокачественных новообразований и их метастазов путем ингибирования конкретных молекулярных мишеней, участвующих в канцерогенезе. В отличие от химиотерапии, оказывающей токсический эффект

на клеточном уровне, таргетная терапия воздействует на многочисленные специфические молекулярные механизмы (см. таблицу).

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) присутствуют в клетках кожи, поэтому нежелательные кожные реакции при использовании препаратов,

Молекулярные мишени терапии рака щитовидной железы

Molecular targets of thyroid cancer therapy

Препарат Medication	Молекулярная мишень Molecular target
Сорафениб Sorafenib	Raf, c-kit, PDGFR β , VEGFRs 2, 3, FMS 3 (FLT-3), RET
Вандетаниб Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET, OATP1B3
Кабозантиниб Cabozantinib	c-Met и VEGFR2, AXL, RET
Ленвантиниб Lenvatinib	VEGFR1, 2, 3, FGFR 1, 2, 3, 4, PDGFR α , c-kit, RET

воздействующих на эти мишени, являются предсказуемыми. Впервые с нежелательными явлениями со стороны кожных покровов мы столкнулись при использовании сорафениба — противоопухолевого средства, действующего целенаправленно как на внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF), так и на расположенные на поверхности клеток рецепторные тирозинкиназы (VEGFR 1, 2, 3, KIT, FLT-3, PDGFR β , RET). Кожная токсичность при применении сорафениба наблюдается в среднем в 70 % случаев. Именно такую цифру называют L. Thomas и соавт. [1]. При использовании протокола BAY 43–9006 D. Strumberg и соавт. зарегистрировали явления дерматотоксичности в группе лечения сорафенибом в 2 раза чаще, чем в группе плацебо (72 и 34 % соответственно) [2]. Самыми распространенными из всех кожных нежелательных явлений в исследовании были макулопапулярные эритематозные

высыпания на волосистой части кожи головы, на коже лица и передней грудной стенки. О дерматологической токсичности сорафениба сообщили также E.T. Lam и соавт. В 67 % случаев они наблюдали сыпь, в 48 % — ксероз, который сопровождался нарушением целостности кожных покровов (в 38 % случаев) и зудом (в 33 %) [3].

В ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» дерматотоксичность как нежелательное явление при лечении сорафенибом была зарегистрирована у 16 (67 %) из 24 пациентов. Отмечено развитие купероза, сопровождающегося зудом, ладонно-подошвенной эритродизестезии, папулезно-пустулезной, везикулярной и макулопапулезной сыпи, экссудативной эритемы и др.

Ладонно-подошвенный синдром на фоне приема сорафениба в большинстве наблюдений проявляется начальными симптомами [2, 4, 5]. По данным D. Strumberg и соавт., ладонно-подошвенный синдром встречался чаще в группе сорафениба, чем в группе плацебо (12 и 1 % соответственно, $p < 0,0001$). Проявления ладонно-подошвенного синдрома: ощущение покалывания и онемения в дистальных отделах конечностей и гиперемия кожи ладонных и подошвенных областей — были зарегистрированы в конце 2-й и в начале 3-й недели приема препарата. В последующем развивались умеренные или выраженные проявления гиперкератоза (преимущественно в области бугров пяточных костей, головок пястных и плюсневых костей), эритема и отек, часто с болевым синдромом, ограничивающим функциональные возможности и требующим перерыва в лечении. Хотя ладонно-подошвенный синдром считается наиболее частым побочным эффектом



Рис. 1. Ладонно-подошвенная эритродизестезия на фоне приема сорафениба

Fig. 1. Palmar-plantar erythrodysesthesia on the background of taking sorafenib



Рис. 2. Дерматотоксичность при терапии вандетанибом

Fig. 2. Dermatotoxicity in vandetanib therapy

сорафениба, требующим прерывания лечения, D. Strumberg и соавт. в своем исследовании зарегистрировали только 3 случая прекращения лечения из-за его развития в группе из 451 пациентов [2].

В нашей клинике ладонно-подошвенная эритро-дизестезия III и более тяжелых степеней (рис. 1) послужила поводом к отмене сорафениба у 1 (4 %) из 24 пациентов, в общей сложности это нежелательное явление было зарегистрировано в 12 (50 %) наблюдениях.

Позднее аналогичные нежелательные реакции наблюдались при использовании вандетаниба — препарата для лечения медуллярного рака щитовидной железы, подавляющего активность киназ ряда клеточных рецепторов, в основном рецепторов VEGFR, EGFR и RET, и при применении кабозантиниба — низкомолекулярного ингибитора тирозинкиназ c-Met и VEGFR 2, AXL и RET.

S.A. Wells и соавт. сообщили о наличии сыпи у 104 (45 %) из 231 пациентов, принимавших вандетаниб, что в 1,3 % случаев послужило поводом к прерыванию лечения. При этом папулезно-пустулезная сыпь зарегистрирована у 35 (15 %) пациентов, ксероз — у 35 (15 %), акнеподобная сыпь — у 46 (20 %) [6]. Похожие нежелательные явления наблюдались при лечении вандетанибом прогрессирующего нерезектабельного медуллярного рака щитовидной железы в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба». Кожные реакции, в том числе усиленная пигментация кожи (рис. 2), отмечены у 23 (44,2 %) из 52 пациентов.

В обобщенном анализе результатов применения кабозантиниба в исследовании EXAM выявлены такие кожные токсические явления, как ксероз (у 43 (20,1 % больных) и сыпь (у 49 (22,9 %)), причем у 2 (0,9 %) пациентов они были тяжелыми (>III степени), что потребовало временной отмены препарата и последующего снижения его дозы [7]. Ладонно-подошвенная

эритродизестезия была зарегистрирована при терапии кабозантинибом у 113 (52,8 %) больных медуллярным раком щитовидной железы, причем у 27 (12,6 %) ее тяжесть была III степени или выше [7]. В другом исследовании кабозантиниба это осложнение встречалось у 107 (50 %) пациентов с прогрессирующей медуллярной карциномой; его тяжесть также в 12,6 % случаев была III степени и выше [8]. Подобные цифры опубликованы в обзоре R.V. Milling и соавт. [9]. У наших пациентов при использовании кабозантиниба дерматотоксичность наблюдалась в 14 (61 %) из 23 случаев (ладонно-подошвенная эритродизестезия — у 9 (39 %), сыпь — у 5 (22 %) пациентов).

Кожная токсичность была также отмечена у больных радиойодрефрактерным прогрессирующим дифференцированным раком щитовидной железы при использовании ленвантиниба. M. Schlumberger и соавт. оценивали безопасность лечения 261 пациента и регистрировали все нежелательные явления, нарушения жизненно важных функций организма (путем измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, электрокардиографии, эхокардиографии с акцентом на фракцию выброса левого желудочка, гематологических, биохимических лабораторных исследований, анализа мочи). Побочные эффекты оценивались в соответствии с CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие критерии оценки побочных эффектов) 4-го пересмотра. Всего в 16,1 % наблюдений была выявлена сыпь, причем в 0,4 % случаев III степени и выше, в 35,6 % случаев — стоматит, из них в 4,2 % III степени и выше [10]. В исследовании M. Tahara и соавт. стоматит имел место у 8 (47 %) из 17 больных раком щитовидной железы; указаний на сыпь в данном исследовании нет [11]. В обобщенном отчете об эффективности и переносимости ленвантиниба при радиойодрезистентном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в Российской

Федерации, токсический стоматит на фоне приема ленвантиниба отмечен в 19 (24,7 %) из 77 наблюдений, ни в одном случае не потребовалось отмены препарата или снижения его дозы. Нежелательное явление купировали путем проведения сопроводительной терапии [12]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы SELECT у пациентов с запущенным раком щитовидной железы ладонно-подошвенная эритродизестезия на фоне лечения ленвантинибом была выявлена в 31,8 % случаев [10]. В упомянутом выше российском отчете ладонно-подошвенная реакция на фоне терапии ленвантинибом встречалась всего у 7 (9,1 %) из 77 пациентов, дерматотоксичность III степени и выше зарегистрирована лишь у 1 больного [12].

Алопеция — достаточно редкое нежелательное явление, однако W.J. Lee и соавт. называют ее 2-м по частоте (26 %) побочным эффектом сорафениба [13]. Однако в другом источнике алопеция занимает отнюдь не 2-е место среди токсических эффектов сорафениба и встречается всего в 4 % случаев [2]. Алопеция начинает развиваться уже на 2-й неделе лечения и, как правило, разрешается самостоятельно в среднем к 28-й неделе [13, 14]. В дальнейшем отрастающие волосы становятся хрупкими, извитыми и депигментированными. Мы не наблюдали алопецию при терапии сорафенибом ни у одного из 24 пациентов.

Депигментация волос, по нашим данным, более характерное для терапии кабозантинибом осложнение, причем она развивается без алопеции. Она зарегистрирована у 5 (22 %) из 23 пациентов, исключительно у женщин (рис. 3). По данным литературы, это осложнение встречается у 34–48 % пациентов, получающих таргетные препараты при раке щитовидной железы [3, 7].

Кроме того, у пациентов, получающих кабозантиниб, имели место такие нехарактерные для других представленных выше мультикиназных ингибиторов осложнения, как подногтевые капиллярные кровоизлия-



Рис. 3. Процесс депигментации волос от «мозаичной» седины до тотальной

Fig. 3. The process of depigmentation of hair from "mosaic" gray to total



Рис. 4. Подногтевые кровоизлияния во время лечения кабозантинибом
Fig. 4. Subungual hemorrhage during treatment with cabozantinib



Рис. 5. Трихомегалия на фоне приема ингибиторов EGFR (симптом Минни Маус)

Fig. 5. Trichomegaly in patients receiving EGFR inhibitors (Minnie Mouse symptom)

яния и трихомегалия — в 3 (13 %) и 5 (22 %) случаев соответственно.

Подногтевые капиллярные кровоизлияния протекают бессимптомно (рис. 4). Патогенез этого поражения K. Chanpraraph связывает с подавлением формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток. Значимым аспектом применения ингибиторов EGFR является тот факт, что их сигнальный каскад тесно связан с VEGF и ангиогенезом посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеин-серин/треонин-киназы (Akt) и молекулярной мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Таким образом, один из важнейших их противоопухолевых эффектов заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и неоангиогенеза [15]. Напротив, W.J. Lee и соавт. выявили взаимосвязь механизма развития подногтевых гематом с блокадой PDGFB [13].

Трихомегалия проявляется в избыточном росте ресниц и как побочный эффект впервые была выявлена при применении интерферона α. При применении таргетных препаратов этот побочный эффект (рис. 5) возникает в случае длительного, более 6 мес, лечения.

Из нежелательных кожных реакций на фоне применения мультикиназных ингибиторов в долгосрочной перспективе мы нашли сведения, касающиеся только применения сорафениба. Ряд авторов сочли возможным отнести его к классу препаратов, повышающих риск возникновения злокачественных новообразований кожи. М.Е. Cabanillas и соавт. [16] и R.T. Kloos и соавт. [17] выявили плоскоклеточный рак кожи у 6 (8,7 %) пациентов на фоне его приема, у 4 была диагностирована кератоакантома. Собственных наблюдений развития рака кожи на фоне приема мультикиназных ингибиторов у нас нет.

Заключение

В настоящее время таргетная терапия мультикиназными ингибиторами является основой лечения прогрессирующих форм радиойодрезистентного дифференцированного, медулярного и анапластического рака щитовидной железы, что доказано отдельными наблюдениями и крупными исследованиями,

в которых, безусловно, отведено значительное место анализу как эффективности, так и безопасности данной терапии. Спектр нежелательных явлений, связанных с приемом мультикиназных ингибиторов, достаточно хорошо изучен и предсказуем. Дерматотоксичность не занимает лидирующего места среди нежелательных явлений и хорошо переносится пациентами, но в некоторых случаях дискомфорт, связанный развитием кожных токсических реакций, требует снижения дозы препарата или прерывания лечения, тем самым снижая эффективность проводимой терапии, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Представленные нами наблюдения кожных токсических реакций при применении таргетных препаратов в целом соотносятся с данными, полученными ранее в клинических исследованиях. Мы не анализировали преимущества их купирования теми или иными методами, поскольку эта проблема рассматривается в специальных рекомендациях [18].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thomas L., Lai S.Y., Dong W. et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 2014;19(3):251–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0362.
2. Strumberg D., Awada A., Hirte H. et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: is rash associated with treatment outcome? *Eur J Cancer* 2006;42(4):548–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.11.014.
3. Lam E.T., Ringle M.D., Kloos R.T. et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323–30. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0068.
4. Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2505–12. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6723.
5. Escudier B., Eisen T., Stradler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125–34. DOI: 10.1056/NEJMoa060655.
6. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
7. Schlumberger M., Elisei R., Müller S. et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(11):2813–9. DOI: 10.1093/annonc/mdx479.
8. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2014;32(17):1864]. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639–46. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
9. Milling R.V., Grimm D., Krüger M. et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):3258. DOI: 10.3390/ijms19103258.
10. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
11. Tahara M., Kiyota N., Yamazaki T. et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017;7:25. DOI: 10.3389/fonc.2017.00025.
12. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю. и др. Эффективность и переносимость леватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. *Опухоли головы и шеи* 2020;10(1):65–72. DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-65-72.
13. Lee W.J., Lee J.L., Chang S.E. et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1045–51. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09290.x.
14. McLellan B., Kerr H. Cutaneous toxicities of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Dermatol Ther* 2011;24:396–400. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01435.x.
15. Chanprapaph K., Rutnin S., Vachiramon V. Multikinase inhibitor-induced hand/foot skin reaction: a review of clinical presentation, pathogenesis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2016;17(4):387–402. DOI: 10.1007/s40257-016-0197-1.
16. Cabanillas M.E., Waguespack S.G., Bronstein Y. et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: The M.D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2588–95. DOI: 10.1210/jc.2009-1923.
17. Kloos R.T., Ringel M.D., Knopp M.V. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675–84. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2717.
18. Снеговой А.В., Болотина Л.В., Горбунова В.А. и соавт. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR. Злокачественные опухоли

2016;(4, спецвыпуск 2):428–33.
[Snegovoy A.V., Bolotina L.V., Gorbunova V.A. et al. Practical recommendations

for the correction of dermatological reactions
in patients receiving therapy with EGFR
inhibitors. Zlokhachestvennye opukholi =

Malignant tumors 2016;(4 Special Issue
2):428–33. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/
2224-5057-2016-4s2-428-433.

Вклад авторов

Ф.С. Севрюков, А.А. Ильин: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов;

Е.В. Бородавина: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, написание текста статьи;

П.А. Исаев: лечение, выполнение лабораторных/инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.В. Полькин: получение данных для анализа;

С.В. Васильков, Ю.А. Панасейкин, Д.Н. Дербугов: анализ полученных данных (включая статистический);

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования;

С.О. Подвязников: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

F.S. Sevryukov, A.A. Ilyin: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision;

E.V. Borodavina: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision, obtaining data for analysis, article writing;

P.A. Isaev: treatment, laboratory and instrumental diagnostics, patient supervision, obtaining data for analysis, reviewing of publications on the article's theme, article writing;

V.V. Polkin: obtaining data for analysis;

S.V. Vasilkov, Yu.A. Panaseykin, D.N. Derbugov: analysis of the obtained data (including statistics);

S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: developing the research design;

S.O. Podvyaznikov: scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.С. Севрюков / F.S. Sevryukov: <https://orcid.org/0000-0002-9756-6275>

Е.В. Бородавина / E.V. Borodavina: <https://orcid.org/0000-0002-3306-5906>

П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

В.В. Полькин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>

А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>

С.В. Васильков / S.V. Vasilkov: <https://orcid.org/0000-0002-4423-5640>

Ю.А. Панасейкин / Yu.A. Panaseykin: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>

Д.Н. Дербугов / D.N. Derbugov: <https://orcid.org/0000-0003-0442-6942>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

С.О. Подвязников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 09.09.2020. **Принята к публикации:** 01.12.2020.

Article submitted: 09.09.2020. **Accepted for publication:** 01.12.2020.