

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34



Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно-распространенном раке гортани

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.В. Клименко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Замира Ахмед-Гаджиевна Раджабова radzam@mail.ru

Цель исследования – проанализировать результаты лечения и оценить прогностические факторы общей и безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортани, получавших хирургическое лечение и дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты с местно-распространенным раком гортани, получавшие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2009 по 2018 г. Больные, включенные в исследование, были разделены на 2 равные группы (по 74 пациента) в зависимости от характера лечения: хирургического вмешательства с послеоперационной дистанционной лучевой терапией и химиотерапией (1-я группа) и дистанционной лучевой терапией с одновременной химиотерапией и последующим хирургическим лечением в случае неполного ответа на лечение или прогрессирования заболевания (2-я группа). Конечными точками исследования выступили общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. В исследовании участвовали 148 пациентов (по 74 пациента в каждой группе). Медиана общей выживаемости в 1-й группе составила 45 мес, во 2-й – 44,6 мес, 5-летняя общая выживаемость – 39,3 (95 % доверительный интервал (ДИ) 26,1–59,2) и 59,2 % (95 % ДИ 45,3–77,2) соответственно, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 36,8 (95 % ДИ 25,1–53,8) и 53,9 % (95 % ДИ 40,7–71,4) соответственно.

Заключение. Достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в 1-й и 2-й группах получено не было. Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи (N2–3), инвазия в хрящи гортани, цитовидную железу и распространение опухоли на гортаноглотку статистически значимо связаны с меньшими показателями общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак гортани, химиолучевая терапия, хирургия, выживаемость

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Гиршович М.М. и др. Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при местно-распространенном раке гортани. Опухоли головы и шеи 2021;11(4):29–34. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34.

Analysis results of surgical treatment and chemoradiotherapy with assessment of prognostic factors in locally advanced laryngeal cancer

Z. A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, M.M. Girshovich, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, M.A. Radzhabova, A.S. Mitrofanov, V.V. Klimenko, E.V. Levchenko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Zamira Akhmed-Gadzhievna Radzhabova radzam@mail.ru

The study objective – to analyze the treatment results and prognostic factors of survival in patients with locally advanced laryngeal cancer who received surgical treatment and chemoradiotherapy.

Materials and methods. The retrospective study included patients with locally advanced laryngeal cancer treated at the N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in the period from 2009 to 2018. The patients included in the study were divided into 2 equal groups (74 patients were included in each group) depending of treatment: surgery with postoperative radiation therapy combined with chemotherapy (Group 1) and concurrent chemoradiation therapy and subsequent surgical treatment in case of incomplete response to treatment or disease progression (Group 2). The endpoints of the study were general and relapse-free survival.

Results. One hundred and forty-eight patients were included in the study: 74 patients in Group 1 and 74 patients in the Group 2. The median overall survival in the surgical treatment group was 45 months, in the chemoradiotherapy group – 44.6 months, and the overall 5-year survival for the Group 1 and the Group 2 were 39.3 (95 % confidence interval (CI) 26.1–59.2), and 59.2 % (95 % CI 45.3–77.2), respectively. The relapse-free 5-year survival rate for the surgical treatment group and the chemoradiotherapy group was 36.8 (95 % CI 25.1–53.8), and 53.9 % (95 % CI 40.7–71.4), respectively.

Conclusion. There were no significant differences in overall and relapse-free survival. Metastatic lesion of the neck lymph nodes (N2–3), invasion of laryngeal cartilage, invasion of the thyroid gland and the spread of the tumor to the larynx are statistically significantly associated with lower overall and relapse-free survival.

Key words: laryngeal cancer, chemoradiation, surgery, survival

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Girshovich M.M. et al. Analysis results of surgical treatment and chemoradiotherapy with assessment of prognostic factors in locally advanced laryngeal cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(4):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-29-34.

Введение

Рак гортани и гортаноглотки чаще встречается у мужчин в возрасте около 55 лет. Исключение составляют опухоли, расположенные позади перстневидного хряща [1]. По данным Минздрава России, в Российской Федерации заболеваемость раком гортаноглотки в 2015 г. составила 6,87 случая на 100 тыс. мужчин и 0,95 случая на 100 тыс. женщин [2].

Лечение пациентов с карциномой гортани зачастую представляет сложность, поскольку они обычно обращаются за помощью поздно, когда опухолевый процесс сильно распространился, имеют низкий соматический статус, тяжелые сопутствующие заболевания, злоупотребление алкоголем в анамнезе и проблемы с питанием. В течение последних 3 десятилетий лечение данной категории пациентов включает 3 метода: хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ). За это время они не претерпели значительных изменений, менялись только сроки проведения терапии и показания к ее применению. Однако эти методы лечения были уточнены. Стали использовать малоинвазивную хирургию, модификации в доставке излучения (ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)), а также учитывать разницу в фракционировании и время проведения ХТ (индукционная, одновременная и/или адьювантная). В результате было достигнуто незначительное улучшение показателей выживаемости пациентов с распространенными формами заболевания [3].

В настоящее время варианты терапии для пациентов с диагностированным раком гортани и гортаноглотки, ранее не получавших лечения, включают:

- хирургическое лечение первичной опухоли и метастазов в лимфатических узлах шеи;
- ЛТ в самостоятельном режиме;

- системное лечение: ХТ и иммунотерапию;
- мультимодальные подходы с использованием хирургического вмешательства, ЛТ и системного лечения;
- паллиативную помощь пациентам, не подлежащим лечению, или тем, у кого выявлены отдаленные метастазы.

На сегодняшний день опубликованы данные нескольких рандомизированных исследований общепринятых терапевтических подходов, в которых сравниваются хирургический и нехирургический методы лечения рака гортани и гортаноглотки [4, 5]. В большинстве научных работ анализируются подходы к ХТ и химиолучевой терапии (ХЛТ), но упускаются из виду хирургические возможности. Исследования же хирургических методов ограничиваются описанием клинических случаев.

Многие исследования эффективности ХТ и ЛТ включают пациентов с опухолями различных первичных локализаций, но больные с карциномой гортани и гортаноглотки составляют меньшинство исследуемой группы. Следовательно, выбор наилучшего лечения пациентов с раком гортаноглотки в каждом случае зависит от личного опыта врача-онколога, а также методов, используемых мультидисциплинарной командой специалистов по опухолям головы и шеи, которые вовлечены в терапевтический процесс. К сожалению, на сегодняшний день доказательная медицина не продвинулась далее базовых стандартных методов лечения, и решить проблему поиска лучшего варианта терапии больных с данной патологией пока не удалось. Мы провели ретроспективное исследование для оценки общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортаноглотки, получавших хирургическое лечение и дистанционную ЛТ в сочетании с ХТ, а также прогностических факторов, влияющих на показатели ОВ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 148 пациентов с местно-распространенным раком гортани, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2010 по 2018 г. Стадирование выполнялось согласно классификации Tumors, Nodus and Metastasis (TNM) 7-го пересмотра, разработанной и принятой Американским объединенным комитетом по исследованию рака (American Joint Committee on Cancer), на основании следующих диагностических методов: магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, фиброэзофагогастро- и фиброларинготрахеоскопии.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 равные группы (в каждую группу включены 74 пациента) в зависимости от характера лечения: хирургического вмешательства с послеоперационной дистанционной ЛТ в сочетании с ХТ (1-я группа) и дистанционной ЛТ с одновременной ХТ и последующим хирургическим лечением в случае неполного ответа на лечение или прогрессирования заболевания (2-я группа). Характеристика групп пациентов в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM 7-го пересмотра представлена в табл. 1.

Хирургическое лечение заключалось в удалении первичной опухоли гортани и пораженных лимфатических узлов. Ларингоэктомия выполнялась при распространении опухолевого процесса в пределах гортани. В случае его выхода за ее пределы и распространения на гортаноглотку проводили ларингофарингоэктомию.

Дистанционная конформная ЛТ на зоны опухоли гортани и метастатически пораженных лимфатических узлов выполнялась с помощью линейного ускорителя Novalis (суммарная очаговая доза (СОД) 66–70 Гр) и на зоны субклинического поражения и клинически негативных регионарных лимфатических узлов (СОД 50 Гр, разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю). Лекарственная противоопухолевая терапия включала назначение цисплатина в дозе 75 мг/м² или карбоплатина в дозе АUC 5 внутривенно в течение 1-го дня и 5-фторурацила в течение 96-часовой непрерывной внутривенной инфузии.

Статистический анализ выполнен с помощью программного продукта SPSS Statistics версии 24.0 для Microsoft Windows (SPSS inc., Чикаго, Иллинойс, США). Конечными точками исследования были ОВ и БРВ. Для оценки функций и медиан выживаемости использовался метод Каплана–Мейера, а для сравнения кривых выживаемости – логранговый тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM 7-го пересмотра

Table 1. Characteristics of patients depending on the stage of the disease according to the classification of Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) of the 7th revision

Показатель Parameter	1-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	2-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	<i>p</i>
Т-стадия T-stage:			
T2	14 (18,9)	22 (29,7)	<0,0001
T3	37 (50,0)	39 (52,7)	
T4	23 (31,1)	13 (17,6)	
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах: Regional lymph node metastasis:			0,4198
cN0	40 (54,0)	42 (56,7)	
cN1	19 (25,7)	14 (18,9)	
cN2	15 (20,3)	17 (23,0)	
cN3	0 (0)	1 (1,4)	

Для анализа ассоциации потенциальных предикторов с ОВ и БРВ применяли модель пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков и указанием соответствующих 95 % ДИ. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы результаты терапии 148 пациентов. В качестве 1-го этапа лечения 74 больным выполнено хирургическое вмешательство с последующей дистанционной ЛТ и ХТ, а 74 пациентам – дистанционная ЛТ в сочетании с ХТ. Демографические и клинические характеристики пациентов с раком гортаноглотки представлены в табл. 2.

В ходе исследования выявлено, что показатели общей ОВ в 1-й и 2-й группах достоверно не различаются ($p = 0,1076$), а БРВ была выше во 2-й группе ($p = 0,035$). Медиана ОВ в 1-й группе составила 45 мес, во 2-й – 44,6 мес, 5-летняя ОВ – 39,3 (95 % ДИ 26,1–59,2) и 59,2 % (95 % ДИ 45,3–77,2) соответственно.

Медиана БРВ в 1-й группе составила 25,3 мес, во 2-й – 32,4 мес, а показатели 5-летней ОВ – 36,8 (95 % ДИ 25,1–53,8) и 53,9 % (95 % ДИ 40,7–71,4) соответственно.

Также следует отметить, что у 2 (2,8 %) пациентов группы хирургического лечения и у 1 (1,4 %) группы химиолучевой терапии возникли отдаленные метастазы за период наблюдения.

В табл. 3 представлены результаты анализа предикторов риска смерти и прогрессирования заболевания пациентов с местно-распространенным раком гортани.

Установлено, что такие показатели, как наличие клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи (сN2–3), инвазия опухоли

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов с местно-распространенным раком гортани

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with laryngeal cancer

Показатель Parameter	1-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	2-я группа, абс. (%) Group 1, abs. (%)	<i>p</i>
Возраст, лет Age, years	62,0 (58,0– 67,0)	65,0 (58,8– 70,0)	0,0015
Мужской пол Male gender	68 (91,9)	67 (90,5)	0,6426
Курение Smoking	56 (75,7)	59 (79,7)	0,8013
Курение, пачко-лет Smoking, pack-years	10,0 (3,2–30,0)	25,2 (18,0)	0,0152
Употребление алкоголя Alcohol consumption	26 (35,1)	30 (40,5)	0,0925
Распространение: Tumor spread:			
в хрящи гортани laryngeal cartilages	38 (52,1)	6 (8,1)	<0,0001
в щитовидную железу thyroid gland	11 (15,1)	4 (5,4)	0,0081
на гортань larynx	25 (34,2)	21 (28,4)	0,2337
на мягкие ткани шеи soft tissues of the neck	22 (30,1)	5 (6,75)	0,0014
на шейный отдел пищевода cervical esophagus	10 (19,2)	4 (5,4)	0,0113

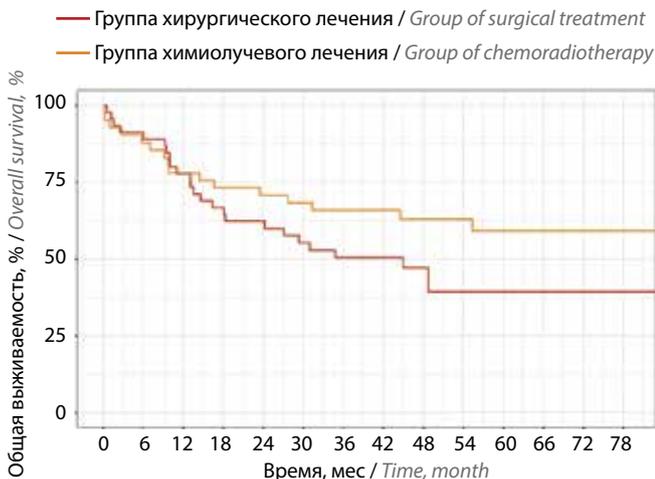


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным раком гортани

Fig. 1. Overall survival of patients with with locally advanced laryngeal cancer

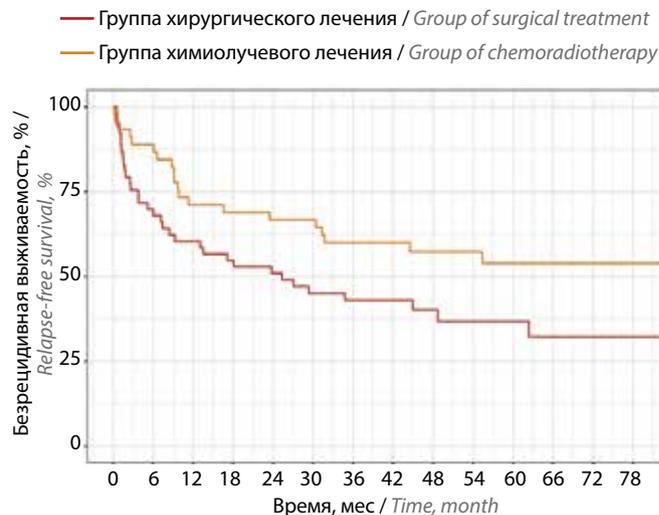


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с раком гортани

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with locally advanced laryngeal cancer

в хрящи гортани, щитовидную железу и распространенные опухоли на гортаноглотку статистически значимо связаны с меньшими показателями ОВ и БРВ.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали отсутствие достоверных различий показателей ОВ пациентов, получавших хирургическое лечение и дистанционную ЛТ в сочетании с ХТ. S. Kim и соавт. в своем ретроспективном исследовании [6] сравнили показатели 5-летней ОВ больных, которым выполняли только ЛТ, хирургическое вмешательство с ЛТ и ХЛТ. Они составили 15,7; 46,8 и 43,0 % соответственно.

Согласно результатам исследований ряда авторов [7, 8], при выборе органосохраняющих методов лечения показатели ОВ не снижаются, а показатели БРВ повышаются. Возможно, данное обстоятельство связано с тем, что опухоли гортаноглотки редко характеризуются инвазией в хрящи гортани. Это сказывается на ответе на проводимую ЛТ и локорегионарном контроле над заболеванием [9]. Также лучшие показатели БРВ в группе ХЛТ могут быть связаны с тем, что опухоли гортаноглотки имеют тенденцию к сосудистой и лимфоваскулярной инвазии [10] и склонны к отдаленному метастазированию. Таким образом, индукционная ХТ может воздействовать на отдаленные метастазы, что также подтверждается результатами ряда исследований [4, 5].

Принимая во внимание смену парадигмы в лечении рака гортани и гортаноглотки в пользу ХЛТ, следует отметить, что наблюдение за пациентами с поздними лучевыми реакциями (отеком и фиброзом) представляет собой сложную задачу. «Операция спасения» после ХЛТ редко может быть предложена больному, поскольку она будет связана с высоким риском возникновения осложнений и худшим заживлением раны.

Таблица 3. Результаты анализа предикторов общей и безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком гортани
Table 3. Predictors of overall and relapse-free survival in patients with locally advanced laryngeal cancer

Показатель Parameter	Общая выживаемость Overall survival		Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	
	ОР (95 % ДИ) HR (CI 95 %)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ) HR (CI 95 %)	<i>p</i>
Мужской пол Male gender	2,83 (0,68–11,71)	0,1519	1,63 (0,59–4,53)	0,3451
Т-стадия: T-stage:				
2	2,42 (0,56–10,45)	0,2374	2,27 (0,69–7,42)	0,1768
3	1,55 (0,37–6,46)	0,5484	1,46 (0,47–4,59)	0,5152
4	2,80 (0,65–12,05)	0,1676	2,44 (0,75–7,94)	0,1396
Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах: Regional lymph node metastasis:				
N2	3,13 (1,48–6,62)	0,0029	1,96 (1,02–3,77)	0,0432
N3	3,32 (1,51–7,30)	0,0029	2,23 (1,13–4,43)	0,0216
Наличие отдаленных метастазов: Distant metastasis:				
M1	1,40 (0,10–19,00)	0,8001	1,63 (0,32–8,35)	0,5604
Распространение опухоли: Tumor spread:				
в хрящи гортани laryngeal cartilages	5,04 (2,35–10,81)	<0,0001	3,49 (1,86–6,56)	0,0001
на шейный отдел пищевода cervical esophagus	1,41 (0,60–3,31)	0,4297	1,59 (0,80–3,17)	0,1898
на гортаноглотку on the larynx	1,86 (0,99–3,51)	0,0545	1,76 (1,01–3,07)	0,0450
в щитовидную железу thyroid gland	3,05 (1,16–8,07)	0,0244	3,38 (1,48–7,72)	0,0039
на мягкие ткани soft tissues of the neck	2,00 (0,97–4,11)	0,0596	1,66 (0,89–3,11)	0,1124

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал. Полуужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Note. HR – hazard ratio; CI – confidence interval. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Часто такие операции требуют высокой квалификации хирурга [11].

Наше исследование имеет ограничения, характерные для ретроспективного дизайна. Также ограничением является преобладание в группе хирургического лечения пациентов с IV стадией заболевания по сравнению с группой химиолучевой терапии (30,4 и 11,5 % соответственно). Это могло оказать влияния на анализ показателей ОВ и БРВ.

Тем не менее, учитывая современные возможности статистической обработки и сравнимость полученных результатов с данными мировой литературы, можно считать их достоверными и клинически применимыми. В то же время необходимы дальнейшие исследования

для определения критериев отбора пациентов для хирургического лечения и ЛТ.

Заключение

Проведение пациентам с местно-распространенным раком гортаноглотки ХЛТ не показало статистически значимых различий в показателях ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением. Наличие клинических признаков метастатического поражения лимфатических узлов шеи (N2–3), инвазия опухоли в хрящи гортани, щитовидную железу и распространение на гортаноглотку статистически значимо связаны с худшими показателями ОВ и безрецидивной выживаемости.

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

1. Archibald S., Young J.E., Thoma A. Pharyngo-cervical esophageal reconstruction. *Clin Plast Surg* 2005;32(3):39–46.
2. Рак гортаноглотки. Клинические рекомендации. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/rak_gortanoglotki2018.pdf. [Cancer of the larynx. Clinical recommendations. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_gortanoglotki_pr2018.pdf. (In Russ.)].
3. Gordin E. Neoadjuvant chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma and personalized medicine in head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(4):848–9. DOI: 10.1245/s10434-017-6258-8.
4. Lefebvre J.L., Chevalier D., Lipinski B. et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European organization for research and treatment of cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer cooperative group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):890–9. DOI: 10.1093/jnci/88.13.890.
5. Lefebvre J.L., Andry G., Chevalier D. et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 2012;23(10):2708–14. DOI: 10.1093/annonc/mds065.
6. Kim S., Wu H.G., Heo D.S. et al. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. *Head Neck* 2001;23(9):713–7. DOI: 10.1002/hed.1101.
7. Pingree T.F., Davis R.K., Reichman O., Derrick L. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases. *Laryngoscope* 1987;97(8 Pt 1):901–4.
8. Sewnaik A., Hoorweg J.J., Knegt P.P. et al. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. *Clin Otolaryngol* 2005;30(1):52–7. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00913.x.
9. Castelijns J.A., Golding R.P., Schaik van C. et al. MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer: value in predicting outcome of radiation therapy. *Radiology* 1990;174(3 Pt 1):669–73. DOI: 10.1148/radiology.174.3.2305047.
10. Koo B.S., Lim Y.C., Lee J.S. et al. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116(7):1268–72. DOI: 10.1097/01.mlg.0000225936.88411.71.
11. Singer S., Danker H., Dietz A. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck* 2014;36(3):359–69. DOI: 10.1002/hed.23305.

Вклад авторов

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.В. Клименко: получение данных для анализа;

А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Левченко: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing;

M.M. Girshovich, O.I. Ponomareva, E.V. Kostromina, V.V. Klimenko: obtaining data for analysis;

A.S. Mitrofanov, M.A. Radzhabova: reviewing publications on the article's theme;

E.V. Levchenko: scientific editing of the article, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А.-Г. Раджабова / Z. A.-G. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>

М.А. Котов / M.A. Kotov: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>

М.М. Гиршович / M.M. Girshovich: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>

О.И. Пономарева / O.I. Ponomareva: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>

Е.В. Костромина / E.V. Kostromina: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>

В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-8881-3414>

А.С. Митрофанов / A.S. Mitrofanov: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>

М.А. Раджабова / M.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0000-0001-7679-129X>

Е.В. Левченко / E.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>

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.

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: 31.10.2021. **Принята к публикации:** 29.11.2021.

Article submitted: 31.10.2021. **Accepted for publication:** 29.11.2021.