

Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки

Г.Б. Мкртчян¹, И.В. Берлев^{1, 2}, Ю.Н. Трифанов¹, Е.Н. Козлова¹, Э.Н. Ибрагимов¹,
А.Ф. Урманчеева^{1, 2}, Н.А. Микая¹, Е.А. Ульрих^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Гайк Багратович Мкртчян thaik89@gmail.com

Цель исследования — оценить эффективность флуоресцентного метода детекции сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) с использованием индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) у больных раком шейки матки.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 80 больных с морфологически верифицированным раком шейки матки с клинически установленными стадиями IA1–IIA1. Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией инфракрасного свечения с детекцией СЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Результаты. СЛУ определены у 78 (97,5 %) из 80 больных, частота двустороннего выявления СЛУ — 64 (80 %) случая из 80. Только у 2 (2,5 %) больных СЛУ не были обнаружены. В большинстве случаев (99 из 176; 56,28 %) СЛУ локализовались во внутренней группе ЛУ, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии. У 11 (13,75 %) из 80 больных были выявлены метастазы в тазовых ЛУ. Метастатическое поражение СЛУ обнаружено у 10 (12,5 %) из 80 пациенток, и только у 1 (1,25 %) больной отмечено метастатическое поражение ЛУ, который не являлся сигнальным, таким образом, чувствительность метода с использованием ICG составила 98,75 %.

Заключение. Картирование СЛУ флуоресцентным методом с ICG у больных раком шейки матки IA1–IIA1 стадий является эффективным методом диагностики, позволяющим провести их топическую диагностику, интраоперационно рестагировать заболевание и изменить тактику лечения.

Ключевые слова: сигнальный лимфатический узел, флуоресцентный метод, индоцианин зеленый, рак шейки матки, лапароскопическая радикальная гистерэктомия

Для цитирования: Мкртчян Г.Б., Берлев И.В., Трифанов Ю.Н. и др. Опыт применения флуоресцентного метода для картирования сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):43–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-4-43-49

Fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer

G.B. Mkrtychyan¹, I.V. Berlev^{1, 2}, Yu.N. Trifanov¹, E.N. Kozlova¹, Z.N. Ibragimov¹, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, N.A. Mikaya¹, E.A. Ulrikh^{1, 2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective: to assess the efficacy of fluorescence sentinel lymph node (SLN) detection with indocyanine green (ICG) in patients with cervical cancer.

Materials and methods. We analyzed the results of examination and treatment in 80 patients with morphologically verified stage IA1–IIA1 cervical cancer. All patients underwent laparoscopic surgery with fluorescence SLN detection with ICG using a high-resolution infrared camera.

Results. SLNs were detected in 78 out of 80 patients (97.5 %); the rate of bilateral SLN detection was 80.0 % (64 out of 80). SLNs were not identified in 2 patients only (2.5 %). The majority of SLNs (99 out of 176; 56.28 %) were located in the internal group of lymph nodes, near to the common iliac artery bifurcation. Eleven out of 80 patients (13.75 %) were found to have pelvic lymph node metastasis. SLN metastatic lesions were observed in 10 out of 80 patients (12.5 %), whereas only one participant had non-SLN metastasis. Therefore, the sensitivity of the fluorescence method with ICG was 98.75 %.

Conclusion. Fluorescence SLN mapping with ICG in patients with stage IA1–IIA1 cervical cancer is an effective diagnostic method allowing SLN topical diagnosis, intraoperative restaging, and correction of the treatment strategy.

Key words: sentinel lymph node, fluorescence method, indocyanine green, cervical cancer, laparoscopic radical hysterectomy

For citation: Mkrtychyan G.B., Berlev I.V., Trifanov Yu.N. et al. Fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(4):43–9.

Введение

В общей структуре онкологической заболеваемости рак шейки матки (РШМ) составляет 5,3 %, занимающая 6-е место, а среди органов репродуктивной системы – 3-е место (14 %) после рака молочной железы (54,5 %) и рака эндометрия (19,3 %) [1]. В России в течение последнего десятилетия отмечается постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост – 2,21 %, общий – 25,18 % [2]. Пятилетняя выживаемость больных РШМ при стадиях IA–IV составляет 93 и 80 %, тогда как при стадиях IIA, IIB и IIIB – 63, 58 и 32 % соответственно [3].

Выбор метода лечения РШМ основывается на данных физикального осмотра и лучевых методов диагностики: компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ является основным методом лучевой диагностики и дает возможность оценить размеры опухоли, наличие инвазии в параметрии, смежные органы, статус регионарных лимфатических узлов (ЛУ). ЛУ по данным МРТ оцениваются по размеру, форме, границам и структурным изменениям [4].

T.J. Selman и соавт. опубликовали работу, включившую 72 исследования с 5042 наблюдениями, где была проанализирована диагностическая эффективность биопсии, КТ, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, и МРТ для оценки состояния ЛУ у больных РШМ и раком тела матки. Биопсия ЛУ и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, показали наиболее высокую чувствительность: 91,4 и 74,7 % соответственно, специфичность – 100 и 97,6 % [5].

Метастатическое поражение ЛУ – наиболее неблагоприятный фактор прогноза у больных РШМ [6], увеличивающий частоту рецидивов и влияющий на общую и безрецидивную выживаемость [7].

Хирургическое лечение является стандартом у больных РШМ ранних стадий. Проблема объема оперативного вмешательства, уровня лимфодиссекции при ранних стадиях РШМ остается открытой, интраоперационная биопсия увеличенного ЛУ – недостаточно точный метод, поэтому определение сигнального лимфатического узла (СЛУ) могло бы ответить на многие вопросы.

В 1977 г. R.M. Sabanas первым сформулировал основные принципы по картированию СЛУ [8].

Картирование и биопсия СЛУ являются инвазивным диагностическим методом, используемым для

определения 1-го ЛУ на пути лимфооттока, его удаления и морфологического изучения, что позволяет планировать объем оперативного вмешательства, дальнейшую тактику лечения пациентки, целесообразность проведения лимфаденэктомии и/или радикальной операции.

За последние 10 лет картирование СЛУ флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого (indocyanine green, ICG) активно внедряется в практику лечения больных РШМ.

По данным многочисленных исследований доказано, что использование ICG с целью детекции СЛУ при РШМ более эффективно, чем использование прочих красителей [9–11].

На рис. 1 приведены рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) 2018 г. по картированию СЛУ [12, 13].

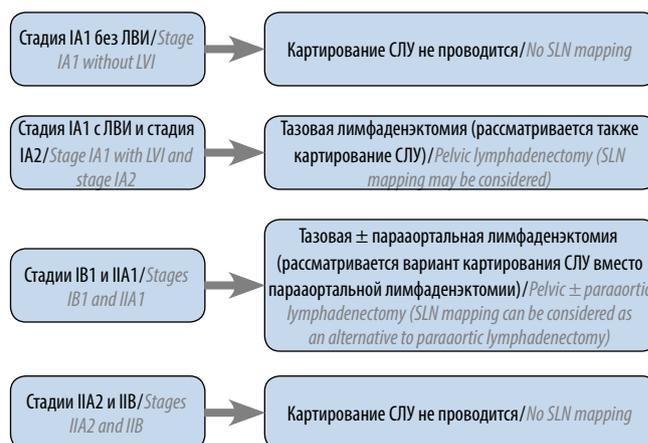


Рис. 1. Рекомендации NCCN и ESGO 2018 г. по картированию сигнального лимфатического узла (СЛУ). ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия
Fig. 1. NCCN and ESGO guidelines (2018) on sentinel lymph node (SLN) mapping. LVI – lymphovascular invasion

Цель исследования – оценить эффективность флуоресцентного метода детекции СЛУ с применением ICG у больных РШМ.

Материалы и методы

В исследование вошли данные обследования и лечения 80 больных с морфологически верифицированным РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1, получивших терапию в период с 2015 по 2018 г. на базе хирургического онкогинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведен анализ результатов проспективного исследования по оценке эффективности детекции СЛУ флуоресцентным методом с использованием ICG.

Критерием включения в исследование являлся морфологически верифицированный РШМ с клинически установленными стадиями IA1–IIA1.

Критериями исключения из исследования выступали:

- клинические стадии РШМ >IIA1;
- наличие инвазии в параметрии по данным МРТ малого таза;
- выявленные при МРТ увеличенные забрюшинные ЛУ >14 мм, данные об их метастатическом поражении или структурных изменениях;
- анамнез хирургического или лучевого лечения;
- противопоказания к хирургическому лечению.

Больные были обследованы в стандартном порядке.

Участницам проводили гинекологический осмотр, биопсию шейки матки для патоморфологической верификации, ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, МРТ органов малого таза с контрастным усилением, КТ органов брюшной полости и грудной клетки. По показаниям выполняли фиброколоноскопию и цистоскопию.

Всем больным эндовидеохирургическая операция проведена под эндотрахеальным наркозом.

Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Клинико-морфологическая характеристика больных РШМ представлена в табл. 1. Возраст участниц исследования – 26–62 года (в среднем 36,6 года). Индекс массы тела – 17,9–43,1 (24,0) кг/м². Размеры ЛУ <14 мм.

Лапароскопические вмешательства выполнены с использованием видеокамеры высокого разрешения с функцией ближнего инфракрасного свечения (NIR), стандартных инструментов стандартной длины, ультразвукового скальпеля (Harmonic), атравматического маточного манипулятора и видеокамеры с прямой оптикой.

Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом с детекцией СЛУ флуоресцентным методом с ICG.

Все хирургические вмешательства проведены с соблюдением правил абластики с эвакуацией удаленных СЛУ при помощи эндоскопических контейнеров. В случае продолжения операции и выполнения радикального вмешательства остальные ЛУ удалялись

Таблица 1. Клиническая и морфологическая характеристика больных раком шейки матки (n = 80)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with cervical cancer (n = 80)

Показатель Parameter	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Стадия заболевания: Tumor stage:	
IA1	17 (21,25)
IA2	8 (10,00)
IB1	47 (58,75)
IB2	5 (6,25)
IIA1	3 (3,75)
Дифференцировка опухоли: Tumor differentiation grade:	
G ₁	27 (33,7)
G ₂	35 (43,7)
G ₃	18 (22,5)
Гистологический тип опухоли: Histological tumor type:	
плоскоклеточный рак squamous cell carcinoma	69 (86,3)
аденокарцинома adenocarcinoma	10 (12,5)
светлоклеточная карцинома clear-cell carcinoma	1 (1,2)
Лимфоваскулярная инвазия: Lymphovascular invasion:	
есть yes	24 (30,0)
нет no	56 (70,0)
Размер опухоли, см: Tumor size, cm:	
<2	53 (66,2)
2–4	27 (33,8)
Диатермоэлектрокоагуляция в анамнезе: History of diathermoelectrocoagulation:	
есть yes	42 (52,5)
нет no	38 (47,5)
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:	
есть yes	5 (6,25)
нет no	75 (93,75)

в контейнерах через влагалище. Матка, шейка матки, верхняя треть влагалища и параметрии удалялись на маточном манипуляторе через влагалище.

Техника детекции и биопсии СЛУ. После установки троакаров и ревизии брюшной полости перед установкой маточного манипулятора с атравматическим наконечником ICG (25 мг препарата, разведенного

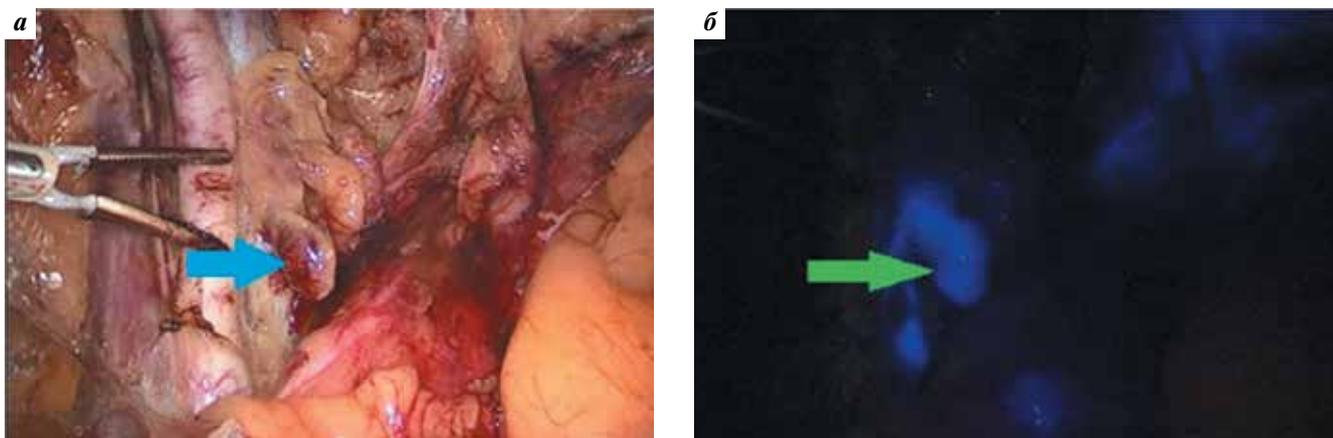


Рис. 2. Выявленный сигнальный лимфатический узел слева во внутренней группе лимфатических узлов: а – в обычном режиме; б – в инфракрасном режиме (indocyanine green)

Fig. 2. Sentinel lymph node identified in the internal group of lymph nodes on the left: а – using a regular mode; б – using an infrared mode (indocyanine green)

в 10 мл воды для инъекций) вводили в строму шейки матки на глубину 1 см на 3-м и 9-м часах условного циферблата по 5 мл в каждой точке. После чего с обеих сторон рассекали брюшину, покрывающую крупные сосуды малого таза, создавая доступ к параметриям. После диссекции интрафасциальных пространств малого таза визуализировали группы наружных, общих, внутренних и обтураторных ЛУ. Сразу после диссекции параметриев с обеих сторон видеокамеру переключали в инфракрасный режим (режим ICG) для идентификации СЛУ и определения их локализации (рис. 2).

СЛУ считали узлы, которые окрашивались первыми. В большинстве случаев окрашивание происходило в течение 3–12 мин. Производили удаление всех СЛУ с обеих сторон, затем выполняли срочное патогистологическое исследование, по результатам которого интраоперационно определяли объем хирургического вмешательства.

Результаты

СЛУ определены у 78 (97,5 %) из 80 больных, частота двустороннего выявления СЛУ – 64 (80 %) случая из 80. Только у 2 (2,5 %) больных СЛУ не были обнаружены. Суммарно у 80 больных обнаружено 176 СЛУ (справа – 93, слева – 83), медиана числа СЛУ – 2,2. В большинстве случаев (99 из 176; 56,28 %) СЛУ локализовались во внутренней группе ЛУ, ближе к бифуркации общей подвздошной артерии: слева – 47 СЛУ, справа – 52. Во внутренних и запирающих группах ЛУ обнаружены 22 СЛУ справа и 19 – слева, в области наружной подвздошной артерии – 14 справа и 13 слева, в области общих подвздошных сосудов – по 4 СЛУ справа и слева. В 2 случаях СЛУ локализовались в пресакральной группе, в 3 – в аортокавальной. В 1-м случае выявлены 5 СЛУ: 3 слева, 1 справа и 1 в аортока-

вальной группе; во 2-м случае – по 1 СЛУ справа и слева в обтураторной ямке и 1 СЛУ в аортокавальной группе. В 3-м случае обнаружены 1 СЛУ справа в области бифуркации общей подвздошной артерии и 1 СЛУ в аортокавальной группе. На рис. 3 отображены количество выявленных СЛУ и их локализация.

Всего в группе удалено 1386 ЛУ (медиана числа удаленных ЛУ – 17,3): справа – 687, слева – 699.

У 11 (13,75 %) из 80 больных были выявлены метастазы в тазовых ЛУ.

Метастатическое поражение СЛУ обнаружено у 10 (12,5 %) из 80 пациенток, в 2 случаях поражение наблюдалось у пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию в связи с клинической установленной стадией T1B2. У 8 больных метастатическое поражение СЛУ отмечено при стадии T1B1.

Только у 1 (1,25 %) больной найдено метастатическое поражение ЛУ, который не являлся сигнальным, таким образом, чувствительность метода с использованием ICG составила 98,75 %.

При анализе гистологических типов опухоли с поражением ЛУ выявлено, что в 8 случаях опухоль представлена плоскоклеточным раком, в 2 – аденокарциномой, в 1 – светлоклеточной карциномой.

В табл. 2 указаны объемы выполненных хирургических вмешательств.

У 30 пациенток проведена транспозиция яичников.

При обнаружении метастатического поражения СЛУ в 7 случаях выполнялась лапароскопическая радикальная гистерэктомия с расширенной параметрэктомией (тип С2), тазовой и парааортальной лимфаденэктомией до уровня почечных сосудов. У пациенток с выявленными метастазами в СЛУ в удаленных тазовых и парааортальных ЛУ метастатического поражения обнаружено не было.

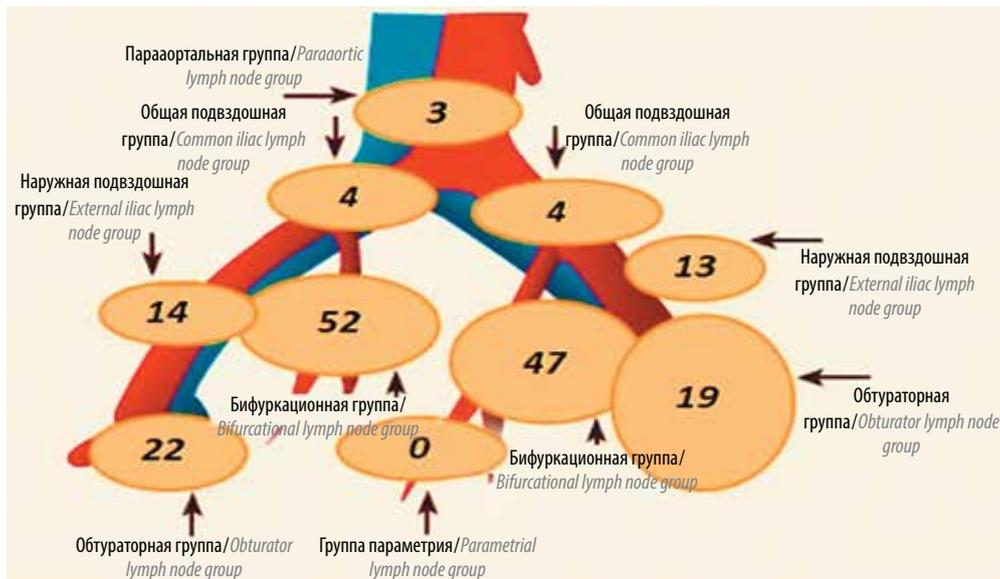


Рис. 3. Локализация и количество сигнальных лимфатических узлов, выявленных флуоресцентным методом
Fig. 3. Location and number of lymph nodes identified by the fluorescence method

Таблица 2. Объемы выполненных хирургических вмешательств (n = 80)
Table 2. Volume of surgery (n = 80)

Объем хирургического вмешательства Volume of surgery	Число пациентов Number of patients
Лапароскопическая радикальная нервосберегающая гистерэктомия по типу C1 (Querleu–Morrow) Type C1 laparoscopic radical nerve-sparing hysterectomy (Querleu–Morrow classification)	49
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по типу C2 с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией (Querleu–Morrow) Type C2 laparoscopic radical hysterectomy with pelvic and paraaortic lymphadenectomy (Querleu–Morrow classification)	7
Лапароскопическая радикальная гистерэктомия по типу B (Querleu–Morrow) Type B laparoscopic radical hysterectomy (Querleu–Morrow classification)	17
Лапароскопическая радикальная трахелэктомия Laparoscopic radical trachelectomy	4
Лапароскопическая тазовая и парааортальная лимфаденэктомия Laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy	3

У 2 больных РШМ стадии IV2 обнаружены метастазы в СЛУ, в связи с чем выполнена стадирующая тазовая и парааортальная лимфаденэктомия, далее больные были направлены на радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии.

У 1 пациентки с РШМ стадии IV1 и ожирением II степени (индекс массы тела >35 кг/м²) обнаружено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем ей проведена тазовая и парааортальная лимфаденэктомия.

У 4 молодых пациенток с клинически установленными стадиями РШМ IA2 (n = 1) и IV1 (n = 3) при отсутствии метастатических поражений СЛУ выполнена

органосохраняющая операция – лапароскопическая радикальная трахелэктомия.

Радикальная гистерэктомия по типу B выполнена у 17 больных РШМ при IA1-стадии с лимфоваскулярной инвазией и при отсутствии данных, указывающих на метастатическое поражение СЛУ.

Радикальная нервосберегающая гистерэктомия по типу C1 выполнена у 49 пациенток с РШМ стадии IA2 с лимфоваскулярной инвазией и РШМ стадий IV1–IVA1 при отсутствии данных, указывающих на метастатическое поражение СЛУ.

Важным аспектом исследования являлось сопоставление состояния лимфатического статуса больных

РШМ по данным МРТ и по результатам заключительного гистологического исследования.

По данным МРТ с внутривенным контрастным усилением при размере ЛУ <8 мм метастатическое поражение патоморфологически подтверждено у 3 (6 %) из 50 пациенток, при размере ЛУ 8–10 мм – у 6 (23 %) из 26, при размере ЛУ 11–13 мм – у 3 (75 %) из 4.

У 42 (52,5 %) из 80 больных перед хирургическим лечением была выполнена диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК) шейки матки. При оценке влияния ДЭК на детекцию СЛУ не получено статистически достоверных различий: в группе больных с ДЭК СЛУ обнаружен в 95 % случаев (40 из 42), в группе больных без ДЭК – в 100 % (38 из 38), $p > 0,05$.

При оценке влияния размеров опухоли на частоту детекции СЛУ не получено статистически достоверных различий: в группе больных с опухолями размером

<2 см СЛУ обнаружены у 96,2 % (51 из 53) пациенток, тогда как в группе больных с опухолями размером 2–4 см – у 100 % (27 из 27), $p > 0,05$.

Заключение

1. Картирование СЛУ флуоресцентным методом с ICG у больных РШМ IA1–IIA1 стадий является эффективным методом диагностики, позволяющим провести их топическую диагностику, интраоперационно рестадирировать заболевание и изменить тактику лечения.

2. Перенесенная ДЭК не препятствовала проникновению контрастного вещества через строму шейки матки и обнаружению СЛУ у 40 (95,23 %) из 42 пациенток.

3. Размер опухоли шейки матки 2–4 см не влияет на частоту детекции СЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.S., Yoon A., Kalapurakal S.K. et al. GLOBOCAN. J Clin. Oncol 2013;13(8):1893–903. PMID: 7636531. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.1893.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 250 с. [Situation with cancer care in Russia in 2015. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 250 p. (In Russ.)].
3. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 2006;95(Suppl 1):S43–103. PMID: 17161167. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
4. Balleyguier C., Sala E., Cunha T. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol 2011;21(5):1102–10. PMID: 21063710. DOI: 10.1007/s00330-010-1998-x.
5. Selman T.J., Mann C., Zamora J. et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2008;178(7):855–62. PMID: 18362381. DOI: 10.1503/cmaj.071124.
6. Alvarez R.D., Soong S.J., Kinney W.K. et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have metastatic at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1989;21(2):130–5.
7. Yuan C., Wang P., Lai C. et al. Recurrence and survival analysis of 1,115 cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. Gynecol Obstet Invest 1999;47(2):127–32.
8. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456–66. PMID: 837331.
9. Matheveta P., Lecuru F., Magaud L., Bouttitie F. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. Gynecol Oncol 2017;145(1):2–3.
10. Paredes P., Vidal-Sicart S., Campos F. et al. Role of ICG-99mTc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44(11):1853–61. PMID: 28492965. DOI: 10.1007/s00259-017-3706-4.
11. Di Martino G., Crivellaro C., De Ponti E. et al. Indocyanine green versus radiotracer ± blue dye for sentinel lymph node mapping in > stage IB1 cervical cancer (>2 cm). J Minim Invasive Gynecol 2017;24(6):954–59. PMID: 28571944. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.05.011.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cervical Cancer. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2018.
13. ESGO Guidelines (2018) for the Management of Patients with Cervical Cancer. Available at: https://guidelines.esgo.org/media/2018/04/ESGO_Cervical-Cancer_A6.pdf.

Вклад авторов

Г.Б. Мкртчян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.В. Берлев: курация пациентов, научная консультация;

Ю.Н. Трифанов: редактирование текста рукописи;

Е.Н. Козлова: набор материала;

З.Н. Ибрагимов: статистический анализ материала;

А.Ф. Урманчеева: административная поддержка;

Н.А. Микая: оценка актуальности цитируемых публикаций;

Е.А. Ульрих: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

G.B. Mkrtchyan: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
I.V. Berlev: curation of patients, scientific consultation;
Yu.N. Trifanov: article editing;
E.N. Kozlova: collecting of the material;
Z.N. Ibragimov: statistical analysis of the material;
A.F. Urmancheeva: administrative support;
N.A. Mikaya: assessment of the relevance of the cited publications
E.A. Ulrikh: reviewing of publications of the article's theme.

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 пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.