

Конформная лучевая терапия в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу рака языка T1–2 с регионарными метастазами N1–2b, выявленными после профилактической лимфаденэктомии

Д. В. Сикорский¹, Н. В. Канищева¹, С. О. Подвязников², Д. В. Скамницкий¹, С. В. Сметанина¹,
А. М. Ермолаева¹, К. В. Базанов¹, С. Р. Пахомов¹

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Дмитрий Валентинович Сикорский sikorski-d@mail.ru

Цель работы – проанализировать опыт проведения конформной лучевой терапии в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу выявления метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) шеи после многокомпонентной операции у пациентов с раком языка ранних стадий.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 48 пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка (T1–2), которые проходили лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2019 г. В основную группу вошли 25 пациентов, у которых выполнена гемиглоссэктомия с одновременной профилактической шейной лимфодиссекцией. Группу сравнения составили 23 пациента, у которых в связи с наличием сопутствующей соматической патологии в объем операции включена только гемиглоссэктомия. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки метастатического поражения ЛУ шеи по данным клинического осмотра и инструментальных исследований. После операции в основной группе в 100 % случаев при гистологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ шеи N1–2b. В группе сравнения в течение 1 года после операции появились клинические признаки метастазов в ЛУ шеи. У всех пациентов проведена лучевая терапия. Основная группа разделена на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы (n = 11) в связи с прогрессированием заболевания получали цетуксимаб, пациенты 2-й подгруппы (n = 14) – цисплатин. Больные группы сравнения ввиду отсутствия надежных сведений о регионарном метастазировании и наличия соматической патологии не проходили химиотерапию.

Результаты. Срок от операции до летального исхода в группе сравнения варьировал от 8 до 14 мес. В 1-й подгруппе основной группы срок от операции до смерти больного или до момента получения данных (у живых пациентов) составил 12–60 мес; во 2-й подгруппе – 8–48 мес. В настоящее время живы в 1-й подгруппе 9 больных, во 2-й подгруппе – 6. Среди них не имеют признаков прогрессирования в 1-й подгруппе 8 пациентов; во 2-й подгруппе – 4. Летальные исходы (n = 3), вызванные сердечно-сосудистой патологией, зарегистрированы только во 2-й подгруппе при отсутствии прогрессирования в течение 3 мес после окончания химиолучевой терапии.

Заключение. Профилактическая лимфодиссекция при раке языка T1–2 позволяет рано выявить субклинические метастазы N1–2b и своевременно начать лечение. Наш опыт подтвердил безопасность применения цетуксимаба на фоне облучения для улучшения локального контроля и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: рак языка, хирургическое лечение, метастазы, конформная лучевая терапия, цетуксимаб, мукозит, *Trichomonas tenax*

Для цитирования: Сикорский Д. В., Канищева Н. В., Подвязников С. О. и др. Конформная лучевая терапия в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу рака языка T1–2 с регионарными метастазами N1–2b, выявленными после профилактической лимфаденэктомии. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):32–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-32-37

Conformal radiotherapy in combination with cetuximab for stage T1–2 tongue cancer with N1–2b regional metastases detected after preventive lymphadenectomy

D. V. Sikorsky¹, N. V. Kanishcheva¹, S. O. Podvaznikov², D. V. Skamnitsky¹, S. V. Smetanina¹,
A. M. Ermolaeva¹, K. V. Bazanov¹, S. R. Pakhomov¹

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

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

The study objective is to analyze the experience of conformal radiotherapy in combination with cetuximab for cervical lymph node (LN) metastasis in patients with early-stage tongue cancer who had undergone multicomponent surgeries.

Materials and methods. This retrospective study included 48 patients with primary squamous cell carcinoma of the tongue (T1–2) that were treated in Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary between 2012 and 2019. The experimental group comprised 25 patients who underwent hemiglossectomy with simultaneous preventive cervical lymph node dissection. The control group was composed of 23 patients who underwent hemiglossectomy alone due to the presence of concomitant somatic pathology. Before surgery, none of the patients had any signs of metastatic lesions in the cervical LNs according to the results of clinical and instrumental examinations. After surgery, 100 % of patients from the experimental group were found to have N1–2b cervical LN metastases at histological examination. Patients from the control group developed clinical signs of cervical LN metastasis within a year after operation. All patients underwent radiotherapy. The experimental group was divided into two subgroups: patients from subgroup 1 ($n = 11$) received cetuximab due to disease progression, whereas patients from subgroup 2 ($n = 14$) received cisplatin. Participants from the control group received no chemotherapy due to their concomitant somatic disorders and because regional metastasis was not confirmed.

Results. In the control group, the time between surgery and patient's death varied between 8 and 14 months. Patients from subgroups 1 and 2 survived for 12–60 months and 8–48 months respectively. So far, 9 patients from subgroup 1 and 6 patients from subgroup 2 are alive. Among them, 8 participants from subgroup 1 and 4 participants from subgroup 2 have no signs of disease progression. Three patients from subgroup 2 died of cardiovascular diseases (they had no cancer progression within 3 months after the completion of chemotherapy).

Conclusion. Preventive lymph node dissection in patients with stage T1–2 tongue cancer enables early detection of subclinical N1–2b metastases and ensures timely initiation of therapy. Our experience confirmed safety of cetuximab plus radiotherapy used to improve disease control and increase patient's survival.

Key words: tongue cancer, surgical treatment, metastasis, conformal radiotherapy, cetuximab, mucositis, *Trichomonas tenax*

For citation: Sikorsky D.V., Kanishcheva N.V., Podvyaznikov S.O. et al. Conformal radiotherapy in combination with cetuximab for stage T1–2 tongue cancer with N1–2b regional metastases detected after preventive lymphadenectomy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2019;9(3):32–7. (In Russ.).

Введение

Ведущий метод лечения плоскоклеточного рака языка – сочетание радикальной операции, химио- и лучевой терапии. Такое лечение может быть проведено у 60–70 % пациентов [1].

Лечение рака языка ранних стадий (T1–2) при отсутствии признаков регионарного метастазирования по данным клинического осмотра, ультразвукового исследования и томографии предполагает выполнение стандартной гемиглосэктомии. Вмешательство на путях регионарного лимфооттока проводится не во всех случаях [2]. При назначении послеоперационной лучевой терапии этим пациентам также не во всех случаях в план облучения включают лимфатические узлы (ЛУ) шеи. В связи с этим регистрируются случаи прогрессирования заболевания, связанные с клиническим проявлением ранее не обнаруженных субклинических метастазов в ЛУ шеи при излеченной первичной опухоли. Кроме того, причиной прогрессирования может быть радиорезистентность тех метастазов в ЛУ шеи, которые были подвергнуты облучению.

Профилактическая лимфаденэктомия при раке языка ранних стадий (T1–2) дает материал для морфологического исследования, при котором возможно выявление субклинических метастазов в ЛУ шеи (N1–2b), что сразу повышает стадию заболевания до III–IV и позволяет своевременно, до появления клинических признаков метастазирования, начать химио- и/или лучевую терапию.

Эффективность лучевой терапии обусловлена радиочувствительностью плоскоклеточного рака, внедре-

нием технологий точного подведения ионизирующего излучения, а также добавлением в план лечения химиотерапии и/или таргетной терапии, усиливающей противоопухолевое воздействие. Облучение в послеоперационном периоде обеспечивает контроль над скрытыми метастазами в ложе удаленной первичной опухоли и зонах регионарного лимфооттока [1, 3].

Преимущество послеоперационной лучевой терапии – возможность выбора объема и методики облучения на основе сведений, полученных во время операции (детальной морфологической характеристики удаленной опухоли с оценкой ее биологического потенциала, а также адекватной оценки стадии заболевания). Кроме того, удаление макроскопически определяемого объема новообразования уменьшает объем тканей, подвергаемых облучению, и, соответственно, лучевую нагрузку на прилежащие жизненно важные органы, не затронутые опухолевым процессом.

В объем облучения включают зоны субклинического распространения первичной опухоли и/или зоны регионарного метастазирования [1, 4].

В лечении плоскоклеточного рака головы и шеи одновременно с лучевой терапией применяют производные платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) для нарушения репарации опухолевой ДНК. Кроме того, в комбинации с лучевой терапией используют цетуксимаб, ингибирующий пролиферацию и индукцию апоптоза опухолевых клеток. Результаты рандомизированного исследования показали увеличение продолжительности жизни пациентов

с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, которые принимали цетуксимаб на фоне лучевой терапии, в сравнении с показателями пациентов, не принимавших цетуксимаб [5].

Цель данного исследования — проанализировать опыт проведения конформной лучевой терапии в сочетании с терапией цетуксимабом по поводу выявления метастазов в ЛУ шеи после многокомпонентной операции у пациентов с раком языка ранних стадий.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 48 пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка T1–2 (см. таблицу), которые проходили противоопухолевое лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2019 г.

В основную группу вошли 25 пациентов, у которых выполнена гемиглоссэктомия с одновременной профилактической шейной лимфодиссекцией. Группу сравнения составили 23 пациента, у которых в объеме операции включена только гемиглоссэктомия. Отказ от выполнения лимфодиссекции у пациентов группы сравнения обусловлен их старшим возрастом и наличием сопутствующей соматической патологии.

До операции у всех пациентов отсутствовали признаки метастатического поражения ЛУ по данным клинического осмотра и инструментальных исследований.

Распределение пациентов с первичным плоскоклеточным раком языка по полу и возрасту

Age and gender distribution of patients with primary squamous cell carcinoma of the tongue

Возраст, лет Age, years	Мужчины (n = 36) Men (n = 36)		Женщины (n = 12) Women (n = 12)		Итого Total
	Основная группа Experimental group	Группа сравнения Control group	Основная группа Experimental group	Группа сравнения Control group	
20–30	2	0	2	0	4
30–40	6	0	0	0	6
40–50	7	0	2	0	9
50–60	6	0	0	0	6
60–70	0	4	0	1	5
70–80	0	9	0	3	12
>80	0	2	0	4	6
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>21</i>	<i>15</i>	<i>4</i>	<i>8</i>	<i>48</i>

После операции в основной группе в 100 % случаев при гистологическом исследовании обнаружены метастазы в ЛУ шеи (N1–2b). В группе сравнения в течение 1 года после операции появились клинические признаки метастазов в ЛУ шеи при излеченной первичной опухоли.

Таким образом, в обеих группах при малом размере первичной опухоли наблюдалось регионарное метастазирование, которое было выявлено в разные сроки: в основной группе — сразу после операции, в группе сравнения — в ходе динамического наблюдения в течение 1 года. В дальнейшем именно регионарное метастазирование определяло течение заболевания.

У всех пациентов проведена лучевая терапия в срок, не превышающий 6 нед с момента операции. Выполнено облучение ложа опухоли и пораженных ЛУ (суммарная очаговая доза (СОД) 60–66 Гр), коллекторов регионарного лимфооттока (СОД 50–56 Гр).

Подготовка и проведение лучевой терапии включали изготовление термопластической маски для фиксации головы пациента во время облучения, оконтуривание мишени и органов риска, определение доз ионизирующего излучения и режимов фракционирования, планирование и топометрическую подготовку.

Для улучшения визуализации зоны облучения осуществляли совмещение изображений, полученных при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвуковом исследовании).

Изоэффективные дозы рассчитывали при помощи линейно-квадратичной модели с учетом локализации ложа опухоли, а план облучения — с учетом лучевой нагрузки на органы риска по критериям QUANTEC [4].

В основной группе проводили радиомодификацию лучевой терапии. В связи с этим основная группа была разделена на 2 подгруппы: пациенты 1-й подгруппы (n = 11) в связи с прогрессированием заболевания получали цетуксимаб, пациенты 2-й подгруппы (n = 14) — цисплатин.

Больные группы сравнения ввиду отсутствия надежных сведений о регионарном метастазировании и наличия соматической патологии не проходили химиотерапию.

Цетуксимаб вводили за 1 нед до начала лучевой терапии в дозе 400 мг/м², в процессе облучения ежедневно в дозе 250 мг/м² [2]. Цисплатин вводили в дозе 100 мг/м² в 1-й, 22-й, 43-й дни лучевой терапии.

Результаты

У всех пациентов, включенных в данное исследование, первичная опухоль была полностью излечена, без локального рецидива.

В группе сравнения во всех случаях в течение 1 года после противоопухолевого лечения появились клинические признаки регионарных метастазов, ставших причиной летального исхода, несмотря на проведение

операций на шее, введение химиопрепаратов с редукцией дозы из-за возраста и наличия сопутствующей соматической патологии.

В основной группе клинические признаки метастазов в тканях шеи после лимфаденэктомии появились у 8 пациентов: у 3 из 1-й подгруппы и у 5 из 2-й подгруппы. Во всех случаях прогрессии заболевания проводились «операции спасения». После «операции спасения», а также при невозможности хирургического лечения из-за дальнейшей прогрессии — лучевая терапия с пересчетом дозы, вводились препараты разных линий [7]. При невозможности выполнения радикальной операции у всех пациентов с рецидивом заболевания наступил летальный исход в срок до 12 мес после выявления прогрессирования. Выбывших из-под наблюдения не было.

Срок от операции до летального исхода в группе сравнения варьировал от 8 до 14 мес. В 1-й подгруппе основной группы срок от операции до смерти больного или до момента получения данных (у живых пациентов) составил 12–60 мес; во 2-й подгруппе — 8–48 мес.

В настоящее время живы в 1-й подгруппе 9 больных, во 2-й подгруппе — 6. Среди них не имеют признаков прогрессирования в 1-й подгруппе 8 пациентов; во 2-й подгруппе — 4. Летальные исходы ($n = 3$), вызванные сердечно-сосудистой патологией, зарегистрированы только во 2-й подгруппе при отсутствии прогрессирования в течение 3 мес после окончания химиолучевой терапии.

При изучении 2-летней безрецидивной выживаемости в связи с малым числом больных не получены корректные сведения. Расчеты с использованием инструментов для малых выборок также были статистически недостоверны.

Наиболее распространенным осложнением лучевой терапии, наблюдавшимся в 100 % случаев, был лучевой мукозит разной степени выраженности. Оценка степени тяжести мукозита проводилась в соответствии с классификацией СТС-АЕ (версия 4.03) [7]. В обеих группах без статистически значимых различий мукозит II степени наблюдался в 50 % случаев, у такого же числа пациентов был мукозит III степени.

В настоящее время эффективной медикаментозной профилактики мукозитов не существует, поэтому важной мерой по предотвращению развития лучевых реакций считается адекватное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей, что достигается применением современных конформных методов облучения [7]. На рис. 1 показано дозное распределение при облучении орофарингеальной зоны с регионарными лимфатическими узлами методикой VMAT. Распределение отличается высокой конформностью, хорошим таргетным покрытием (объем, покрываемый 95 % предписанной дозы, превышает 98 %)

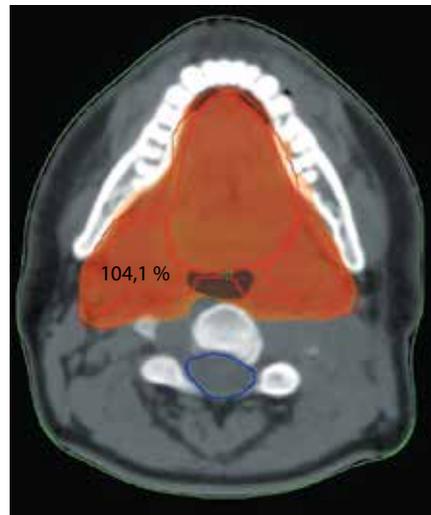


Рис. 1. Дозное распределение при использовании технологии VMAT при облучении ложа опухоли после гемиглоссектомии

Fig. 1. VMAT dose distribution when exposing the tumor base after hemiglossectomy

и малым воздействием на окружающие здоровые ткани и органы риска (максимальная доза на спинной мозг 8–37 Гр).

Кожные токсические реакции наблюдались у всех 11 больных, получавших цетуксимаб, что является особенностью токсического профиля данного препарата. У 8 пациентов, получавших цетуксимаб, развилась акнеподобная сыпь с кожным зудом, у 3 пациентов на фоне лечения отмечены лишь шелушение и сухость кожи.

Гепатотоксическое действие цетуксимаба проявилось у 4 пациентов в виде повышения уровня трансаминаз в периферической крови до 2 раз по сравнению с нормой. Гепатотоксичность при использовании цисплатина зарегистрирована у 4 больных. Таким образом, частота гепатотоксических побочных эффектов при применении цетуксимаба и цисплатина на фоне облучения была сопоставимой. Всем пациентам с гепатотоксическими явлениями назначались гепатопротекторы с положительным эффектом.

Лейкопения I–II степени без клинических проявлений развилась в 3 случаях при назначении цетуксимаба и в 5 — при назначении цисплатина.

У 1 пациента через 1,5 мес после хирургического лечения на фоне 2 введений цетуксимаба и лучевой терапии (СОД 20 Гр) манифестировал трихомонадный эпителиит (рис. 2). Основные клинические проявления локализовались в проекции линии швов на послеоперационном рубце в передней трети культи языка в месте вколов иглы. В связи с подозрением на опухолевый рост выполнена биопсия указанных образований. При гистологическом исследовании в препаратах выявлен фиброз без признаков опухоли с наличием большого числа микробных тел. В цитологических препаратах определена *Trichomonas tenax* (рис. 3). Дополнительно



Рис. 2. Трихомонадный эпителиит II степени у пациента с раком языка на фоне лучевой терапии

Fig. 2. Grade 2 epithelitis caused by *Trichomonas* infection in a patient with tongue cancer receiving radiotherapy

к лечению назначен метронидазол внутривенно капельно в дозе 500 мг 3 раза в сутки 5 дней; перерывов в лучевой терапии и приеме цетуксимаба не потребовалось. Для исключения трихомониаза полости рта, симулирующего продолжающийся опухолевый рост, целесообразно брать мазок со слизистой оболочки полости рта молодых взрослых пациентов. При выявлении контаминации санацию полости рта следует выполнить до клинической манифестации трихомониаза. Это позволит уменьшить число подобных осложнений в ходе лечения.

Заключение

Профилактическая лимфодиссекция при раке языка T1–2 позволяет рано выявить субклинические метастазы N1–2b и своевременно начать лечение. Использование современного оборудования и конформных методик облучения существенно улучшило переносимость лечения, что привело к увеличению суммарных доз, подводимых на ложе удаленной опухоли и зоны регионарного лимфоттока, соответственно до 60–66 и 50 Гр, а также позволило отказаться от проведения расщепленных курсов облучения, которые требуются при развитии лучевого эпителиита.

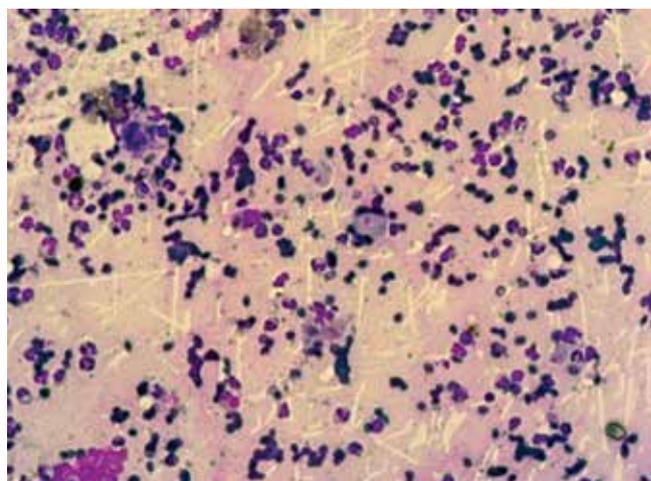
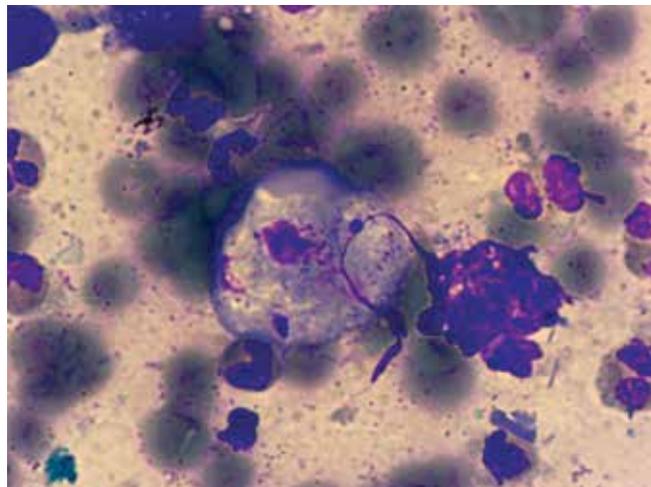


Рис. 3. Цитологическое исследование мазка из полости рта пациента с раком языка, проходящего лучевую терапию. Окраска по Романовско-Гимзе. Определяются скопления *Trichomonas tenax*

Fig. 3. Oral scrape smear cytology of a patient with tongue cancer receiving radiotherapy. Giemsa staining. Clusters of *Trichomonas tenax* can be seen

Наш опыт подтвердил безопасность применения цетуксимаба на фоне облучения с целью радиомодификации для улучшения локального контроля и увеличения сроков наблюдения. Хотя и наблюдались специфичные для химиотерапии осложнения I–II степени, однако они не приводили к отказу от запланированного объема и дозы облучения. Явлений токсичности III–IV степени не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: Гэотар-Медиа, 2018. 704 с. [Therapeutic radiology: national guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: Geotar-Media, 2018. 704 p. (In Russ.)].
2. Xie Y., Shen G. Association of neck dissection with survival for early stage N0 tongue cancer: a SEER population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51):13633. DOI: 10.1097/MD.00000000000013633.
3. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л. и др. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака головы и шеи III–IV стадии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2):39–42. [Alieva S.B., Tkachev S.I., Lubaev V.L. et al. Chemoradiotherapy of stage III–IV locally advanced head and neck cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2007;18(2):39–42. (In Russ.)].
4. Vallerga A.K., Zarling D.A., Kinsella T.J. New radiosensitizing regimens, drugs, prodrugs, and candidates. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;2(12):793–805.
5. Проект клинических рекомендаций по реабилитации онкологических пациентов. Доступно по: <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. [The project of the clinical guidelines on rehabilitation of cancer patients. Available at: <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)].
6. Геворков А.Р., Бойко А.В., Болотина Л.В., Шашков С.В. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком оротофарингеальной области. Опухоли головы и шеи 2016;6(3):12–21. [Gevorkov A.R., Boyko A.V., Bolotina L.V., Shashkov S.V. Basic principles of managing radiation and drug induced mucositis and dermatitis for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2016;6(3):12–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-3-12-21.
7. Sato H., Tsukahara K., Okamoto I. et al. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy plus cetuximab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Otolaryngol* 2019;139(2):201–5. DOI: 10.1080/00016489.2018.1551623.

Вклад авторов

Д.В. Сикорский: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Н.В. Канищева: проведение лучевой терапии, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
 С.О. Подвязников: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;
 Д.В. Скамницкий: планирование лучевой терапии, получение данных для анализа;
 С.В. Сметанина: проведение лабораторных исследований, написание текста статьи;
 А.М. Ермолаева: проведение полихимиотерапии, получение данных для анализа, написание текста статьи;
 К.В. Базанов: проведение операций;
 С.Р. Пахомов: проведение лучевой терапии, получение данных для анализа, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Sikorsky: developing the research design, surgery treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 N.V. Kanishcheva: radiotherapy, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
 S.O. Podvyaznikov: developing the research design, scientific editing of the article;
 D.V. Skamnitsky: planning of radiotherapy, obtaining data for analysis;
 S.V. Smetanina: laboratory research, article writing;
 A.M. Ermolaeva: polychemotherapy, obtaining data for analysis, article writing;
 K.V. Bazanov: surgery treatment;
 S.R. Pakhomov: radiotherapy, obtaining data for analysis, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.В. Сикорский/D.V. Sikorsky: <https://orcid.org/0000-0002-5475-1219>
 Н.В. Канищева/N.V. Kanishcheva: <https://orcid.org/0000-0002-0161-1896>
 С.О. Подвязников/S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>
 Д.В. Скамницкий/D.V. Skamnitsky: <https://orcid.org/0000-0003-1959-8359>
 С.В. Сметанина/S.V. Smetanina: <https://orcid.org/0000-0002-7000-5910>
 А.М. Ермолаева/A.M. Ermolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8527-9116>
 К.В. Базанов/K.V. Bazanov: <https://orcid.org/0000-0001-5932-282x>
 С.Р. Пахомов/S.R. Pakhomov: <https://orcid.org/0000-0001-9321-454X>

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 и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

Статья поступила: 03.06.2019. **Принята к публикации:** 26.08.2019.

Article received: 03.06.2019. **Accepted for publication:** 26.08.2019.