

Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоцисте

А.А. Кельн^{1,2,3}, Г.С. Петросян^{2,3}, А.В. Купчин^{2,3}, А.В. Лыков^{2,3}, А.В. Лебедев³, Л.В. Волынкина²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

В клинической практике и научной литературе крайне мало данных о случаях появления опухолей в мочевых кишечных резервуарах у пациентов после радикальной цистэктомии с цистопластикой. Характерной особенностью таких опухолей считается длительный латентный период до формирования рецидива – от 4 до 32 лет.

В статье описан клинический случай опухоли тонкокишечного неоциста. После радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой у пациента в течение 2 лет отмечалась длительная гематурия. Интенсивность гематурии нарастала до формирования выраженной с развитием тяжелой формы анемии. По данным магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования и инвазивных диагностических обследований не была выявлена опухоль. Пациенту выполнена диагностическая лапаротомия, при которой обнаружена опухоль в области мочеточниково-резервуарного анастомоза тонкокишечного неоциста. Проведена операция резекции тонкокишечного резервуара и пересадки мочеточников. Морфологическая картина удаленной опухоли – уротелиальный рак умеренной степени дифференцировки.

Вторичные опухоли тонкокишечных мочевых резервуаров встречаются редко и имеют строение аденокарциномы. Механизмы их возникновения на настоящий момент не изучены в полном объеме. Динамическое наблюдение за пациентами после радикальной цистэктомии и илеоцистопластики должно осуществляться в специализированном центре.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, илеоцистопластика, аденокарцинома неоциста

Для цитирования: Кельн А.А., Петросян Г.С., Купчин А.В. и др. Вероятность развития опухоли в тонкокишечном неоцисте. Онкоурология 2022;18(3):128–34. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-128-134

The probability of developing a tumor in the small intestine neocyst

A.A. Keln^{1,2,3}, G.S. Petrosyan^{2,3}, A.V. Kupchin^{2,3}, A.V. Lykov^{2,3}, A.V. Lebedev³, L.V. Volynkina²

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

³Regional Urological Center, “Neftyannik”; 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Keln artyom-keln@yandex.ru

In clinical practice and scientific literature, there is very little data on the occurrence of tumors in the urinary intestinal reservoirs in patients after radical cystectomy with cystoplasty. A characteristic feature of such tumors is a long latent period before the formation of a relapse from 4 to 32 years.

The article describes a clinical case of a 1951 patient with a tumor of a small intestinal neocyst. From the patient's history, there is a long-term hematuria (for 2 years) after radical cystectomy with ileocystoplasty. The intensity of hematuria increased to the formation of profuse with the development of severe anemia. During the examination according to magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound and invasive diagnostic examinations, no tumor was detected. The patient underwent a diagnostic laparotomy, a tumor was found in the area of ureteral-reservoir anastomosis of the small intestine neocyst. Resection of the small intestine reservoir and ureteral transplantation was performed. The morphological picture of the removed tumor is urothelial cancer of moderate differentiation.

Secondary tumors of the small intestinal urinary reservoirs are rare and have the structure of adenocarcinoma. The mechanisms of their occurrence have not been fully studied at the moment. Dynamic monitoring of patients after radical cystectomy and ileocystoplasty should be carried out in a specialized center.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, ileocystoplasty, neocyst adenocarcinoma

For citation: Keln A.A., Petrosyan G.S., Kupchin A.V. et al. The probability of developing a tumor in the small intestine neocyst. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):128–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-128-134

Введение

Радикальная цистэктомия является основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [1]. После выполнения оперативного вмешательства возникает вопрос выбора способа отведения мочи. Европейская ассоциация урологов считает наиболее предпочтительными 4 вида деривации мочи: создание илеального кондуита, ортотопическую цистопластику, континентные резервуары, уретеросигмостомию [2]. При этом именно формирование ортотопического неоциста считается более функционально адаптированным из приведенных методов, что объясняется схожестью с нормальным мочевым пузырем: сохраняется механизм удержания мочи, имеется достаточная емкость и низкое внутрипузырное давление, а также исключается рефлюкс в верхние мочевые пути. Все это позволяет достичь лучшего качества жизни и успешной социальной адаптации пациентов [3].

Существуют данные, что методы деривации мочи с использованием различных кишечных сегментов редко подвергаются малигнизации, особенно это касается илеоцистопластики [4]. Возможно, это связано с наличием определенных механических свойств, а также с рядом биохимических, физиологических, генетических и иммунологических факторов. Однако к настоящему времени появилось достаточно научных исследований, данные которых свидетельствуют о возникновении опухоли в неоцисте. Характерной особенностью считается длительный латентный период до формирования рецидива, который колеблется от 4 до 32 лет. Морфологический тип вторичной опухоли мочевого кишечного резервуара — аденокарцинома [4].

Цель исследования — изучить частоту формирования рецидива уротелиального рака после цистэктомии и частоту развития вторичных опухолей после цистопластики.

Клинический случай

Пациент С., 1951 года рождения, поступил в хирургическое отделение №2 Многопрофильного клинического медицинского центра «Медицинский город» (ранее Тюменский областной онкологический диспансер).

Из анамнеза известно, что в октябре 2005 г. у пациента была выявлена мышечно-инвазивная опухоль мочевого пузыря T2N0M0G₂ II стадии, по морфологическому типу умеренно-дифференцированный уротелиальный рак.

В Тюменском областном онкологическом диспансере 31.10.2005 больному были выполнены радикальная цистэктомия с сохранением предстательной железы с илеоцистопластикой по методике Studer и формирование анастомоза по Wallace.

В ноябре 2013 г. пациент отметил примесь крови в моче. По данным ультразвукового исследования диагностирован повышенный объем остаточной мочи (300 мл). При обследовании (магнитно-резонансной томографии органов малого таза с контрастным усилением, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастным усилением и органов грудной клетки) не выявлено признаков метастазирования и прогрессирования. Проведены уретронеоцистоскопия и трансуретральная резекция средней доли предстательной железы с гемостатической целью. По данным патоморфологического заключения в ткани предстательной железы морфологическая картина простатической интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени.

В мае 2014 г. у пациента случился эпизод гематампонады и острой задержки мочи. В дежурном стационаре больному выполнили катетеризацию мочевого пузыря. Гематампонада разрешена консервативно.

В июне 2014 г. пациент обратился к онкологу в Тюменский областной онкологический диспансер. Выполнена цистоскопия, при ревизии неоциста не обнаружено структурных и патологических изменений. Дополнительно проведены оптическая уретротомия «холодным ножом» одиночной короткой стриктуры мембранозного отдела уретры с сужением просвета на 50 % и трансуретральная биопсия предстательной железы. Морфологическое заключение: предстательная железа с железисто-мышечной гиперплазией без признаков опухолевого роста. По данным КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением признаков метастазирования и прогрессирования не выявлено.

В феврале 2015 г. на плановом диспансерном осмотре пациент отмечал незначительное изменение цвета мочи с периодичностью 1 раз месяц в течение 4 мес, без сгустков крови. Легкая гематурия разрешалась самостоятельно, и пациент не обращался за медицинской помощью.

В августе 2015 г. по поводу повторяющейся интенсивной гематурии с неоднократными эпизодами гематампонады и клинической картины анемического синдрома (снижение уровня гемоглобина до 100 г/л) пациент обратился к онкологу в Тюменский областной онкологический

диспансер. Проводилась гемостатическая, антибактериальная, инфузионная терапия.

Пациенту были проведены следующие обследования:

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза, почек, по данным которого отмечены ультразвуковые признаки гиперплазии предстательной железы: объем предстательной железы 31 см^3 , стенки тонкокишечного резервуара неравномерно утолщены до 7 мм, признаки мочекаменной болезни (камни в правой почке размером 4 мм, в левой почке размером 5 мм). Результат ультразвукового исследования неоциста с тугим наполнением физиологического раствора: мочевого кишечный резервуар объемом 300 мл, овальной формы, симметричный, стенки гладкие.
- Динамическая нефросцинтиграфия, при которой наблюдались признаки выраженного замедления экскреторной функции паренхимы и эвакуации чашечно-лоханочной системы левой почки по обструктивному типу; замедление экскреторной функции паренхимы и эвакуации чашечно-лоханочной системы правой почки.
- КТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, по данным которой почки расположены обычно, бобовидной формы, не увеличены, чашечно-лоханочная система не деформирована, плотность и толщина паренхимы обычные, в чашечно-лоханочной системе обеих почек камни размером от 4 до 6 мм. Мочевой кишечный резервуар катетеризирован, пустой. Предстательная железа размером $45 \times 35\text{ мм}$, однородная.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, при которой наблюдались магнитно-резонансные признаки снижения выделительной функции почек, невыраженное расширение мочеточников. Положение, форма и размеры почек не изменены, контуры ровные, четкие, структура однородная. Лоханка левой почки $24 \times 18\text{ мм}$, стенки равномерно утолщены, забрюшинный сегмент мочеточника расширен на протяжении 6–7 мм до уровня L5.

Цистоскопия, по данным которой среда не прозрачная из-за примеси крови, при осмотре стенки имеют рельефность, слизистая оболочка розовая, образований в полости неоциста не обнаружено.

На фоне проводимой терапии интенсивность гематурии прежняя, консервативные методы не способствовали купированию симптомов. По данным лабораторных исследований отмечено усиление декомпенсации анемии (уровень гемоглобина 66 г/л) с клиническими признаками гемической гипоксии у пациента. Пациенту выполнена гемотрансфузия.

С учетом данных обследований и клинической картины было принято решение с целью диагностики опухоли верхних мочевых путей левой почки выполнить повторно цистоскопию, перкутанную нефропиелоуретероскопию слева, установку нефростомы слева и проведение струны по левому

мочеточнику для ревизии дистального отдела левого мочеточника в тонкокишечном резервуаре. Диагностическая процедура проведена по намеченному плану, в связи с анатомическими особенностями тонкокишечного резервуара полностью осмотреть зону мочеточниково-резервуарного анастомоза не получилось, при ревизии верхних мочевыводящих путей левой почки опухоли не выявлено.

С учетом выраженной гематурии, невозможности диагностировать источник кровотечения (вероятно, из опухоли) с помощью всех предпринятых методов инвазивной и неинвазивной диагностики консилиумом было решено обсудить с пациентом проведение диагностической лапаротомии, мануальной ревизии неоциста и мочевыводящих путей. Пациент дал согласие на хирургическое вмешательство.

После предоперационной подготовки и анестезиологического пособия больному 18.08.2015 под эндотрахеальным наркозом была выполнена лапаротомия. При ревизии в малом тазу выявлен умеренный спаечный процесс. Мобилизован неоцист. В проксимальном отделе, в области уретерорезервуарного анастомоза пальпируется опухоль до 3 см в диаметре (рис. 1).

Выполнены неоцистотомия, ревизия полости неоциста, выявлено плотное экзофитное образование белого цвета до 3 см в диаметре на широком основании, до 2 см в диаметре. Неоцист резецирован с отступом от границы основания опухоли на 2 см в дистальном и проксимальном направлениях (рис. 2).

Выполнены мобилизация и анастомоз мочеточников с резервуаром по методике Wallace со стентированием (рис. 3).

Результат планового морфологического заключения: картина уротелиального рака умеренной степени дифференцировки с прорастанием до мышечного слоя мочеточника, в ткани кишечного резервуара сохраняется гистархитектоника ткани тонкого кишечника (рис. 4).

Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование, при котором подтвержден уротелиальный тип рака: опухолевые клетки активно экспрессируют кератин 7-го типа, местами и крайне скудно — каратин 20-го типа, выражена ядерная экспрессия p63, имеется цитоплазматическое окрашивание на уротелин, без окрашивания маркеров кишечной дифференцировки (CDX2).

Уретральный катетер и стенты удалены на 10-е сутки. Пациент находится на диспансерном наблюдении по настоящее время.

Обсуждение

Существует несколько теорий, объясняющих причины рецидива рака уротелия. Одна из них — теория «опухолевого поля», которая говорит об одновременном воздействии на большое количество сходных клеток и появлении независимых генетически измененных участков (полей) на протяжении всего уротелиального тракта, из которых в дальнейшем формируются множественные неродственные опухоли. Напротив, теория

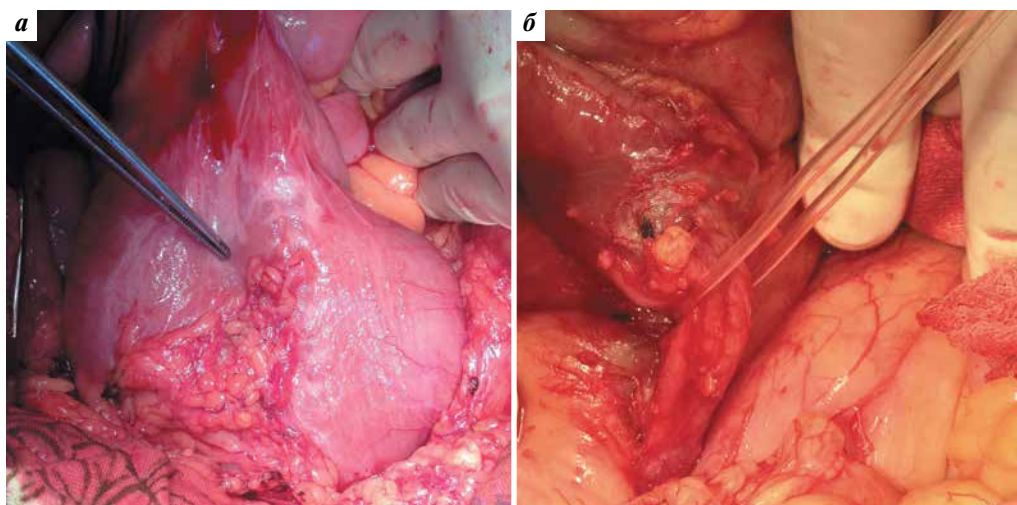


Рис. 1. Интраоперационный вид тонкокишечного неоциста: а — передняя поверхность, пинцетом указана зона мануально определяемого образования, располагающегося на задней стенке тонкокишечного резервуара; б — мочеточниково-резервуарный анастомоз, на лигатуре правый и левый мочеточники
Fig. 1. Intraoperative photo of the ileal neobladder: а — anterior surface; tweezers indicate the area of a manually determined formation located on the posterior wall of the ileal pouch; б — ureteral pouch anastomosis; right and left ureters are on the ligature

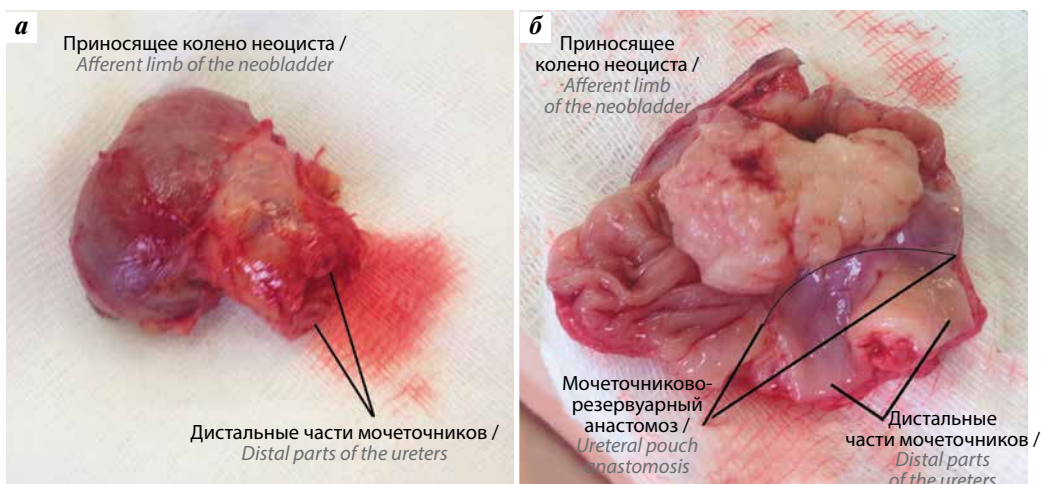


Рис. 2. Резецированная часть тонкокишечного неоциста: а — макропрепарат; б — макропрепарат на разрезе
Fig. 2. Resected part of the ileal neobladder: а — gross specimen; б — section of the gross specimen

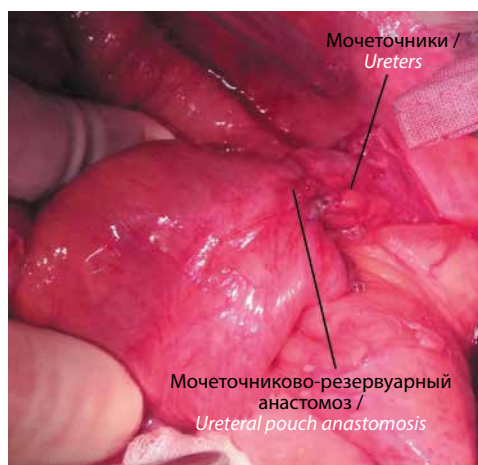


Рис. 3. Окончательный интраоперационный вид тонкокишечного неоциста
Fig. 3. Final intraoperative photo of the ileal neobladder

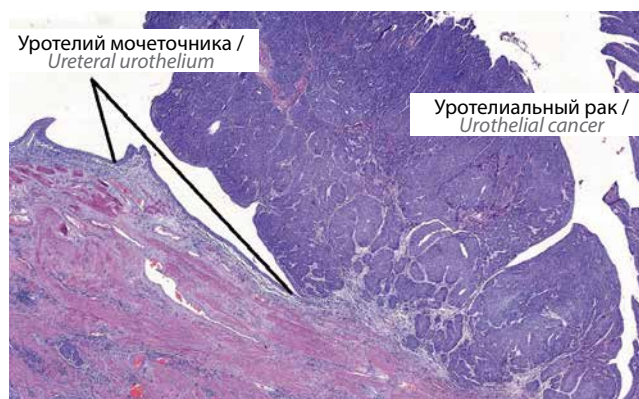


Рис. 4. Стенка мочеточника с уротелиальной карциномой (окраска гематоксилином и эозином)
Fig. 4. Wall of the ureter with urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining)

имплантации, или моноклональности, предполагает, что вторичная опухоль развивается из единственной подвергшейся злокачественной трансформации клетки, которая активно делится и мигрирует путем имплантации по всему уротелию [3, 5].

Имеются научные публикации, посвященные изучению частоты рецидивов после радикальных цистэктомий. Так, в большой серии исследований R.E. Hautmann и соавт. провели ретроспективный анализ онкологических результатов у 1300 прооперированных пациентов и зарегистрировали опухоль в неописте в 4–5 % случаев, в верхних мочевыводящих путях — в 2–3 %, в уретре — в 1,5–5,0 % [6]. R. Oberneder и соавт. [7], T. Pejcic и соавт. [3], O. Yossepowitch и соавт. [8] получили схожие результаты: опухоль в неописте была выявлена в 5,4 и 2,8 % случаев соответственно. При этом авторы данных научных работ отметили, что наиболее частой локализацией развития второй опухоли является уретра (см. таблицу).

Во всем мире развитие опухоли после уретеросигмоидостомии является общепризнанным поздним осложнением. В отличие от этого, риск опухоли при других методах деривации мочи с разделением мочии кала до сих пор неясен. M. Austen и T. Kälble выполнили полный и подробный анализ всех зарегистрированных в литературе вторичных опухолей в мочевых резервуарах, сформированных из изолированных сегментов кишечника. Для этого через базу данных MEDLINE авторы рассмотрели все имеющиеся сведения по состоянию на апрель 2003 г. Всего они нашли сведения о 81 случае, из них опухоль в илеальном кондуите была зарегистрирована у 24 пациентов, после ортотопической цистопластики — у 48, с ректальным мочевым пузырем — у 5 [9]. Все вторичные опухоли мочевых кишечных резервуаров имели морфологическую структуру аденокарциномы кишечного типа [4].

В проспективном исследовании, включившем 24 пациента после радикальной цистэктомии с ортотопическим мочевым пузырем из сегмента подвздошной кишки, проводилось регулярное эндоскопическое обследование с биопсией в течение 5 лет после операции. В результате авторы отметили такие изменения в слизистой оболочке неописта, как истончение, увеличение бокаловидных клеток и атрофия ворсинок при отсутствии признаков малигнизации [10]. Другая группа ученых проводила наблюдение за 90 пациентами после ортотопической илеоцистопластики в течение 7 лет и выявила подобные изменения в слизистой оболочке кишки. Эти исследователи помимо прочего проводили гистохимическое окрашивание муцинов (гликопротеинов, продуцируемых бокаловидными клетками или слизистыми железами), нашли исходно повышенный уровень сульфомуцинов, который постепенно снижался при дальнейшем наблюдении. Авторы пришли к заключению, что эти изменения носили адаптивный характер и не имели признаков злокачественного процесса [11]. Однако существуют сведения о том, что сульфомуцины обладают способностью сохранять клетки с высокой пролиферативной активностью, что является звеном развития злокачественной опухоли. Возможно, этот эффект проявляется в течение более длительного периода, превышающего сроки наблюдения в указанных исследованиях.

На сегодняшний день выделен ряд факторов, участвующих в патогенезе формирования вторичной опухоли, среди которых мощным инициатором этого процесса считается повышенный оксидативный стресс, индуцированный такими агентами, как активные виды кислорода и N-нитрозные соединения. Так, H. Miyake и соавт. провели исследование, направленное на определение уровня оксидативного стресса у пациентов после ортотопической цистопластики

Частота и локализация рецидивов после радикальных цистэктомий, n (%)

Incidence and location of recurrent tumors after radical cystectomy, n (%)

Автор, год исследования Author, year	Число пациентов Number of patients	Метастазы регионарные/отдаленные Regional/distant metastases	Местный рецидив в области таза Local recurrence in the pelvic area	Верхние мочевые пути Upper urinary tract	Неопист Neobladder	Уретра Urethra
R.E. Hautmann и соавт., 2006 г. [6] R.E. Hautmann et al., 2006 [6]	1300	—	—	2–3 %	4–5 %	1,5–5,0 %
R. Oberneder и соавт., 2003 г. [7] R. Oberneder et al., 2003 [7]	65	7 (11)	9 (14)	6 (9)	3 (5)	16 (25)
O. Yossepowitch и соавт., 2003 г. [8] O. Yossepowitch et al., 2003 [8]	214	19 (9)	23(11)	4 (1,8)	6 (2,8)	62 (29)
T. Pejcic и соавт., 2007 г. [3] T. Pejcic et al., 2007 [3]	75	6 (8)	8 (10)	6 (8)	3 (4)	10 (13,3)

с использованием сегментов подвздошной и толстой кишки путем измерения содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче. Всего были отобраны 108 участников исследования. Среди них у 22 пациентов ортотопический неоецист был сформирован из подвздошной кишки, у 28 — из толстой кишки, у 36 — с уретероилеокутанеостомой; в качестве контрольной группы отобраны 22 здоровых донора. У всех испытуемых дополнительно были измерены уровни креатинина сыворотки и мочи, электролитов (натрий, калий, хлорид и кальций), а также газовый состав крови и проведено микроскопическое исследование мочи. Было установлено, что уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в моче был значительно выше у пациентов с илеальным неоецистом, в то время как в 3 других группах этот показатель был в пределах нормальных значений. Это позволяет предположить, что пациенты данной группы в большей мере могут подвергаться воздействию оксидативного стресса. Также установлена взаимосвязь между данным

показателем и степенью лейкоцитурии. Это говорит о наличии признаков хронического воспаления, что может быть фактором канцерогенеза. В частности, известно, что активированные макрофаги способствуют злокачественной трансформации, производя активные формы кислорода и N-нитрозамин [12].

Заключение

Таким образом, частота формирования уротелиального рака в уретре и верхних мочевых путях значительно больше, чем возникновения вторичной аденокарциномы в мочевых резервуарах после цистопластики. В то же время большинство авторов научных исследований на основании собственного опыта динамического наблюдения за пациентами пришли к выводу о необходимости проведения ежегодного эндоскопического контроля по прошествии 3 лет после операции и цитологического анализа мочи через 4 года с момента цистэктомии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чемакина А.А., Кельн А.А. Эпидемиология рака мочевого пузыря в Тюменской области за период 2008–2018 гг. Академический журнал Западной Сибири 2020;16(2):39–43. Chemakina A.A., Keln A.A. Epidemiology of bladder cancer in Tyumen region in 2008–2018. Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2020;16(2):39–43. (In Russ.).
2. Jaske G., Algaba F., Fossa S. et al. Recommendations from EAU Working Party on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder cancer. Pocket Guidelines European Association of Urology, 2007. Pp. 19–20.
3. Pejic T., Hadzi-Djokic J., Acimovic M. et al. Local recurrence of bladder cancer after cystectomy with orthotopic bladder substitution and ileal conduit. Acta Chir Jugosl 2007;54(4):63–7. DOI: 10.2298/aci0704063p
4. Berberian G., Goeman L., Allory Y. et al. Adenocarcinoma of ileal neobladder 20 years after cystectomy. Urology 2006;68(6):1343e9–10. DOI: 10.1016/j.urol.2006.09.014
5. Moore C.D., Iczkowski K.A., Blue K.M., Algood C.B. Urothelial carcinoma recurrence in ileal orthotopic neobladder: urethrectomy and creation of ileal conduit. Urology 2007;69(1):11–3. DOI: 10.1016/j.urol.2006.10.013
6. Hautmann R.E., Volkmer B.G., Schumacher M.C. et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol 2006;24(3):305–14. DOI: 10.1007/s00345-006-0105-z
7. Oberneder R., Staudte S., Waidelich R. et al. Local recurrence in patients after radical cystectomy and orthotopic ileal neobladder: impact on function. Int Urol Nephrol 2003;35(2):175–9. DOI: 10.1023/b:urol.0000020303.37190.95
8. Yossepowitch O., Dalbagni G., Golijanin D. et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. J Urol 2003;169(1):177–81. DOI: 10.1097/01.ju.0000041411.03266.14
9. Austen M., Kälble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut. J Urol 2004;172(3):831–8. DOI: 10.1097/01.ju.0000134890.07434.8e
10. Senkul T., Yildirim S., Işeri C. et al. Histopathologic changes in the mucosa of ileal orthotopic neobladder – findings in 24 patients followed up for 5 years. Scand J Urol Nephrol 2003;37(3):35–9. DOI: 10.1080/00365590310008046
11. Aragona F., de Caro R., Parenti A. et al. Structural and ultrastructural changes in ileal neobladder mucosa: a 7-year follow-up. Br J Urol 1998;81(1):55–61. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00514.x
12. Miyake H., Eto H., Takechi Y. et al. Increased urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion after ileal neobladder replacement. BJU Int 2003;91(7):657–60. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04176.x

Вклад авторов

А.А. Кельн: разработка концепции и дизайна исследования 50 %, написание текста рукописи 40 %;
Г.С. Петросян: разработка концепции и дизайна исследования 100 %, редактирование текста рукописи 100 %;
А.В. Купчин: обзор публикаций по теме статьи 70 %, получение данных для анализа 60 %;
А.В. Лыков: получение данных для анализа 40 %, анализ полученных данных 50 %, написание текста рукописи 30 %;
А.В. Лебедев: статистический анализ полученных данных 60 %, обзор публикаций по теме статьи 30 %;
Л.В. Волынкина: статистический анализ полученных данных 40 %, написание текста рукописи 30 %.

Authors' contributions

A.A. Keln: concept development and study design 50 %, article writing 40 %;
G.S. Petrosyan: concept development and study design 100 %, the correction of the text of the manuscript 100 %;
A.V. Kupchin: the review of publications on the subject of the article 70 %, obtaining data for analysis 60 %;
A.V. Lykov: data analysis 40 %, analysis of the data 50 %, article writing 30 %;
A.V. Lebedev: statistical analysis of the data obtained 60 %, review of publications on the subject of article 30 %;
L.V. Volynkina: statistical analysis of the data 40 %, article writing 30 %.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
Г.С. Петросян / G.S. Petrosyan: <https://orcid.org/0000-0001-6079-0727>
А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>
А.В. Лыков / A.V. Lykov: <https://orcid.org/0000-0002-1671-1195>
А.В. Лебедев / A.V. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0002-4644-9861>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.