

# Эффективность пембролизумаба в терапии саркоматоидного варианта метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай

А.С. Полякова<sup>1</sup>, Е.А. Соколов<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Пушкар<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

**Контакты:** Александра Сергеевна Полякова [plkvs46@mail.ru](mailto:plkvs46@mail.ru)

Саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы является редким гистологическим подтипом – частота его обнаружения составляет около 0,1–0,3 % всех новообразований мочевого пузыря. Стандартом 1-й линии в лечении распространенного уротелиального рака всех подтипов является химиотерапия, которая не всегда позволяет достичь наилучшего и полного ответа, особенно при наличии саркоматоидной дифференцировки. Высокая экспрессия лиганда белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) при данном морфологическом подтипе опухоли позволяет рассчитывать на лучшие результаты иммунотерапии в сравнении с химиотерапией. Однако необходимо большее количество наблюдений для подтверждения данного тезиса и предложения иммунотерапии пембролизумабом в качестве стандарта 1-й линии метастатической уротелиальной карциномы с саркоматоидной дифференцировкой.

**Ключевые слова:** уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, иммунотерапия, пембролизумаб, саркоматоидный рак

**Для цитирования:** Полякова А.С., Соколов Е.А., Пушкар Д.Ю. Эффективность пембролизумаба в терапии саркоматоидного варианта метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай. Онкоурология 2024;20(4):104–11.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-104-111>

## Effectiveness of pembrolizumab in therapy of sarcomatoid variant of metastatic urothelial carcinoma. Clinical case

A.S. Polyakova<sup>1</sup>, E.A. Sokolov<sup>1,2</sup>, D. Yu. Pushkar<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

**Contacts:** Aleksandra Sergeevna Polyakova [plkvs46@mail.ru](mailto:plkvs46@mail.ru)

Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma is a rare histological subtype: it is diagnosed in 0.1–0.3 % of all neoplasms of the bladder. The standard 1<sup>st</sup> line therapy for all types of advanced urothelial carcinoma is chemotherapy which does not necessarily allow to achieve the best or complete responses, especially in the presence of sarcomatoid differentiation. High programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression in this morphological subtype allows to assume better results of immunotherapy compared to chemotherapy. However, a large number of observations is necessary to confirm this hypothesis and suggest pembrolizumab immunotherapy as a standard 1<sup>st</sup> line therapy for metastatic urothelial carcinoma with sarcomatoid differentiation.

**Keywords:** urothelial carcinoma, bladder cancer, immunotherapy, pembrolizumab, sarcomatoid carcinoma

**For citation:** Polyakova A.S., Sokolov E.A., Pushkar D.Yu. Effectiveness of pembrolizumab in therapy of sarcomatoid variant of metastatic urothelial carcinoma. Clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(4):104–11. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-104-111>

## Введение

Рак мочевыводящих путей может быть представлен «чистой» уротелиальной карциномой, неуротелиальной карциномой (плоскоклеточный, саркомоподобный, микропапиллярный, плазмоцитонидный вариант и др.) или смешанной опухолью, представляющей собой комбинацию различных морфологических подтипов [1].

Саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы является редким гистологическим подтипом и составляет около 0,1–0,3 % всех новообразований мочевого пузыря [2]. Впервые данный морфологический подтип был зарегистрирован в 1972 г., и в последующем информация о данном диагнозе в основном ограничивалась лишь описанием клинических случаев или одноцентровыми исследованиями с относительно небольшой когортой пациентов.

Опубликовано несколько исследований, посвященных анализу выживаемости, в которых получен вывод, что саркоматоидный вариант уротелиальной карциномы характеризуется высокой агрессивностью, плохим прогнозом и ассоциирован с худшими показателями выживаемости [2]. По данным некоторых авторов, показатель общей выживаемости у больных саркоматоидным уротелиальным раком мочевого пузыря составляет в среднем 18,4 мес [3].

Ввиду редкой встречаемости этого морфологического подтипа рака мочевого пузыря в литературе имеется ограниченное количество данных о сравнении эффективности различных вариантов лекарственной терапии. В связи с этим представляется актуальным изучение представленного в настоящей статье клини-

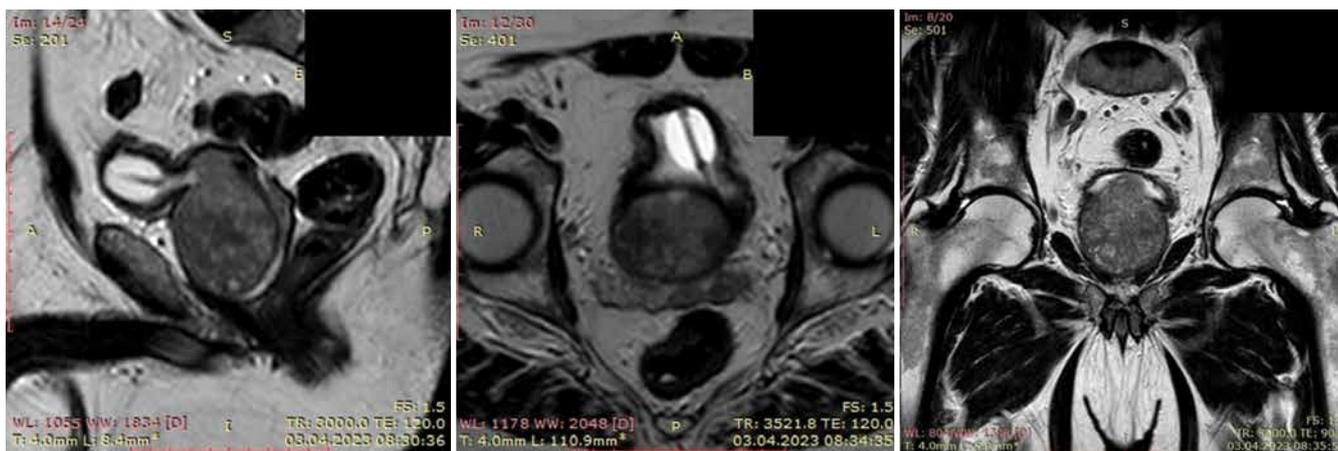
ческого случая в качестве демонстрации высокой эффективности иммунотерапевтических препаратов в лечении саркоматоидного уротелиального рака мочевого пузыря.

## Клинический случай

**Пациент**, 67 лет, в марте 2023 г. был госпитализирован в урологическое отделение Боткинской больницы в связи с острой задержкой мочи. Данные ультразвукового исследования мочевого пузыря: стенки незначительно утолщены, ровные. В отделении проводилась консервативная терапия (альфа-блокатор в сочетании с дренированием мочевого пузыря уретральным катетером), и в результате неэффективности последней (08.03.2023) была выполнена троакарная цистостомия.

Амбулаторно проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастным усилением (рис. 1), по данным которой определялись гиперплазия предстательной железы (PI-RADS 2) объемом 150 см<sup>3</sup>, утолщение левой боковой стенки мочевого пузыря до 0,5 см на протяжении 1 × 1 см с наличием патологического магнитно-резонансного (MP) сигнала (на фоне цистостомы мочевой пузырь пуст, оценка по VI-RADS не проводилась) (см. рис. 1).

С учетом наличия признаков инфравезикальной обструкции сохранного соматического статуса пациента в апреле 2023 г. была выполнена позадилоная аденомэктомия. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Течение послеоперационного периода осложнилось формированием серомы



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 15.03.2023  
Fig. 1. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 15.03.2023



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 25.06.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 2. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 25.06.2023. Arrows point at the control lesions

в области послеоперационных швов, уросепсисом. Данное осложнение (II степени тяжести по классификации Clavien) потребовало госпитализации и применения системной антибактериальной терапии.

В течение месяца после аденомэктомии пациент предъявлял жалобы на ирритативную симптоматику и изменение цвета мочи по типу «мясных помоев». С учетом характера жалоб, неэффективности консервативной антибактериальной терапии пациенту 25.06.2023 была повторно выполнена МРТ органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, по данным которой выявлено объемное образование левой стенки мочевого пузыря размерами  $1,3 \times 2,5 \times 2,5$  см (VI-RADS 1/5), с наличием фиксированного сгустка крови крупного размера (около 6 см) в полости мочевого пузыря. Также выявлено расширение лимфатических протоков запирающей группы слева, увеличенные лимфатические узлы при этом не обнаружены (рис. 2).

Данные цистоскопии (от 05.07.2023): по левой боковой стенке выше проекции устья расположено крупное ( $2,5 \times 3$  см) новообразование на широком основании, исходящее из стенки мочевого пузыря. Выполнена трансуретральная резекция новообразования, макроскопически представленного отдельными тканевыми фрагментами, в целях стадирования взят участок мышечного слоя в области основания опухоли. Результат гистологического исследования: микроскопически опухоль мочевого пузыря представлена полями низкодифференцированной карциномы с наличием веретеновидных клеток с миксоматозом стромы, полями некроза и кровоизлияниями; определяется инвазия в мышечный слой pT2 (рис. 3).

По данным иммуногистохимического исследования — картина инвазивной уротелиальной карциномы, саркоматоидный вариант. FGFR-мутация не выявлена.

Пациенту была предложена радикальная цистэктомия. В процессе подготовки к оперативному вмешательству выполнена повторная МРТ органов малого таза

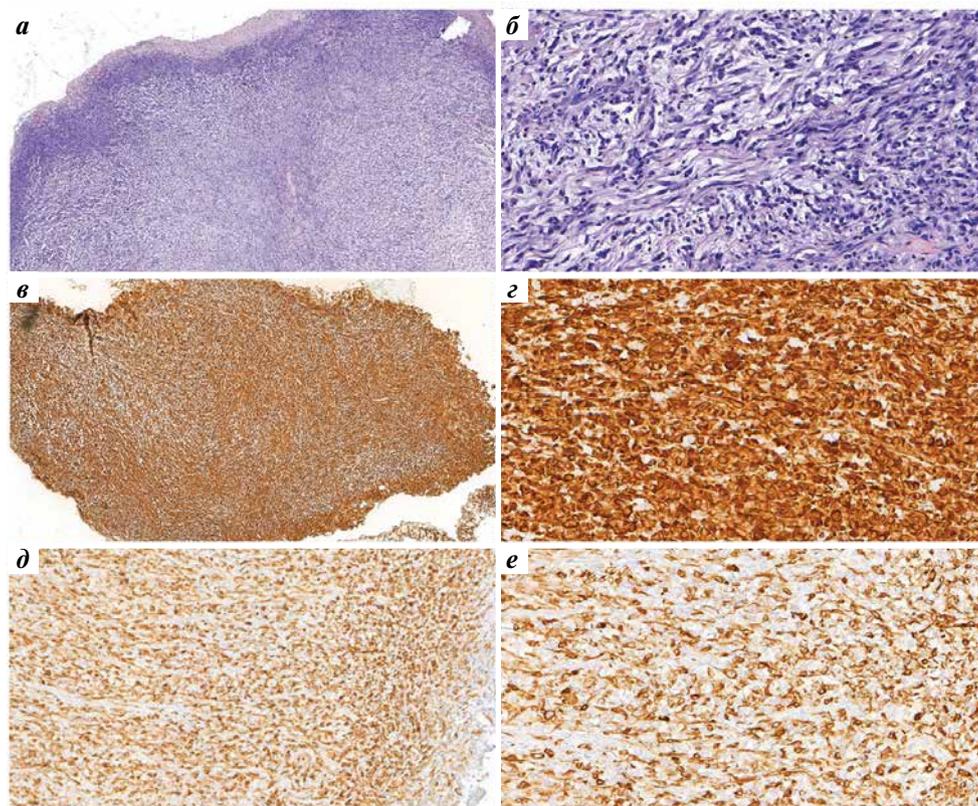
с внутривенным контрастным усилением, по данным которой выявлены рецидив новообразования по левой боковой стенке мочевого пузыря размерами  $0,5 \times 2$  см, тазовая, забрюшинная лимфаденопатия с формированием конгломератов лимфатических узлов (рис. 4).

С учетом распространенности процесса в период с августа 2023 г. по февраль 2024 г. пациенту в качестве 1-й линии проводилась системная химиотерапия по схеме гемцитабин + цисплатин (суммарно 6 курсов). МР-контроль от 20.10.2023 представлен на рис. 5.

При контрольном обследовании от 07.02.2024 в сравнении с данными от 20.10.2023 выявлена разнонаправленная динамика в виде уменьшения образования мочевого пузыря до  $5 \times 2$  мм (ранее  $20 \times 5$  мм), уменьшения правых подвздошно-обтураторных лимфатических узлов с  $33 \times 16$  до  $18 \times 14$  мм и увеличения измененных левых внутренних подвздошных лимфатических узлов до  $65 \times 43$  мм (ранее  $45 \times 24$  мм) с вовлечением левой внутренней запирающей мышцы, леватора, ветви внутренней подвздошной вены (с признакам тромбоза), мезоректальной фасции. В предпузырной клетчатке по передней поверхности лимфатические узлы увеличились с 10 до 16 мм (рис. 6). Данная динамика оценена как отрицательная и по Критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1) относится к прогрессированию.

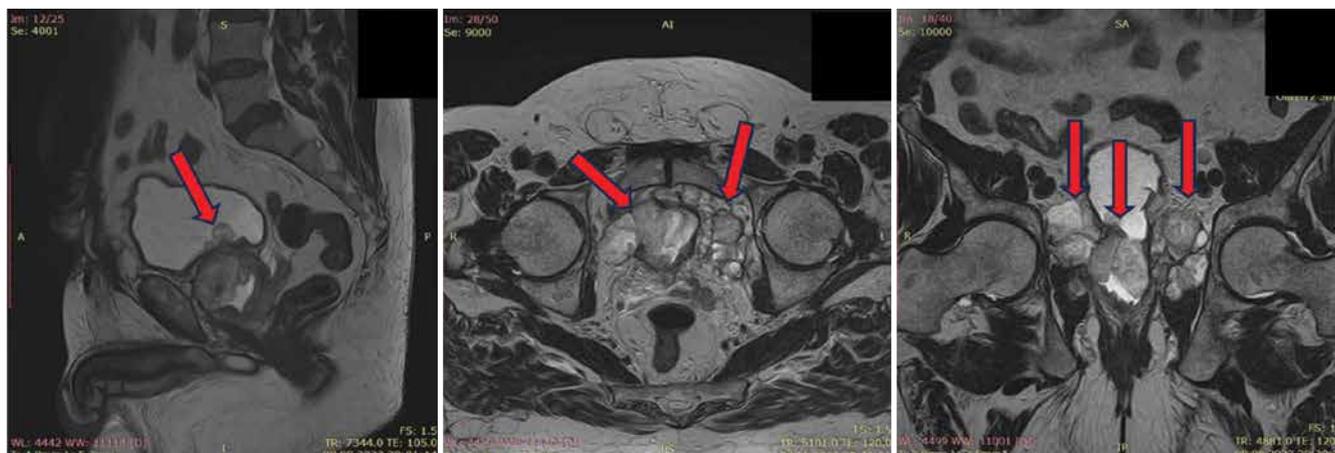
С учетом неэффективности полихимиотерапии в качестве терапии 2-й линии был выбран препарат пембролизумаб. С 09.02.2024 по 24.05.2024 пациенту было выполнено 6 введений пембролизумаба.

Данные контрольного обследования (от 08.06.2024): в просвете мочевого пузыря в процессе лечения удалось достичь полной редукции опухоли. В левой обтураторной области конгломерат лимфатических узлов размерами  $26 \times 16$  мм (в апреле 2024 г. —  $50 \times 28$  мм). Тромботические массы в просвете левой внутренней и общей подвздошной вен не определяются (рис. 7).



**Рис. 3.** Морфологические снимки материала, полученного при трансуретральной резекции мочевого пузыря: а, б – опухолевая ткань (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 5$  (а),  $\times 40$  (б)); в, з – иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют виментин (веретеновидный компонент),  $\times 5$  (в),  $\times 40$  (з); д, е – иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют PanCyt (веретеновидный компонент),  $\times 20$  (д),  $\times 40$  (е)

**Fig. 3.** Morphological photos of the material obtained during transurethral bladder resection: а, б – tumor tissue (hematoxylin and eosin staining,  $\times 5$  (а),  $\times 40$  (б)); в, з – immunohistochemical examination: tumor cells express vimentin (spindle-like component),  $\times 5$  (в),  $\times 40$  (з); д, е – immunohistochemical examination: tumor cells express PanCyt (spindle-like component),  $\times 20$  (д),  $\times 40$  (е)



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 23.07.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

**Fig. 4.** IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 23.07.2023. Arrows point at the control lesions



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 20.10.2023. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 5. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 20.10.2023. Arrows point at the control lesions

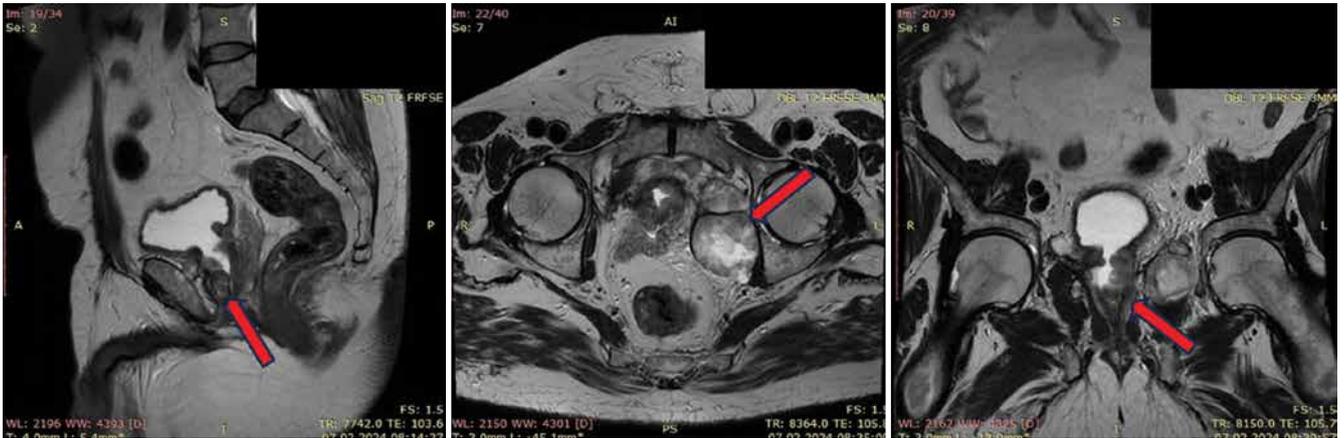


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 07.02.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 6. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 07.02.2024. Arrows point at the control lesions

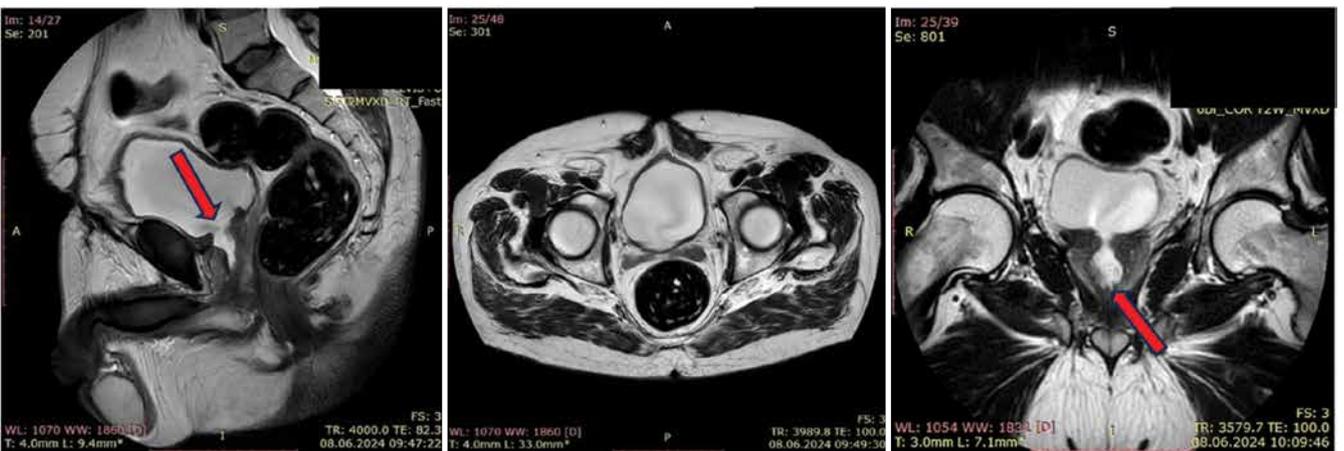


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 08.06.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 7. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 08.06.2024. Arrows point at the control lesions



Рис. 8. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 12.08.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 8. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 12.08.2024. Arrows point at the control lesions

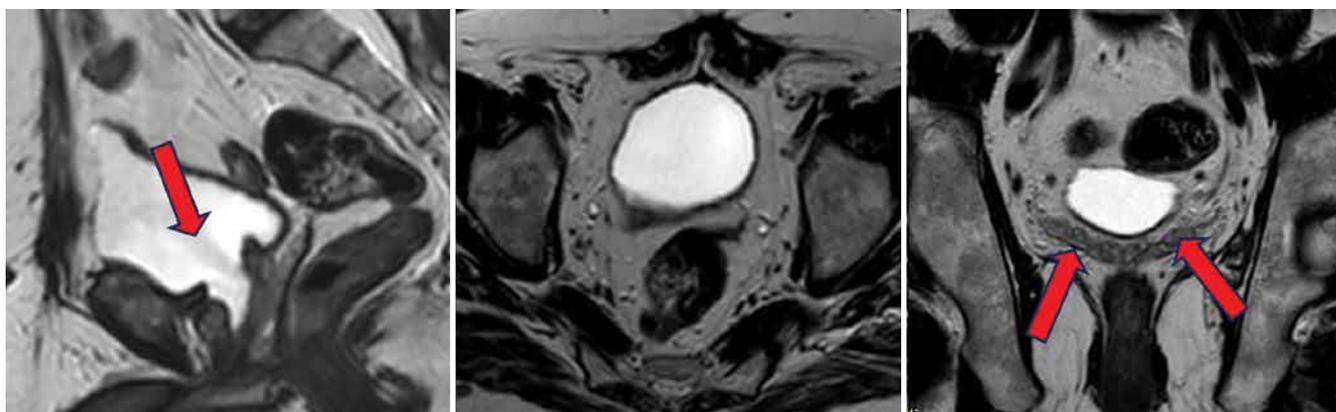


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастным усилением от 16.11.2024. Стрелками указаны контрольные очаги

Fig. 9. IV contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvic organs from 16.11.2024. Arrows point at the control lesions

С июня по декабрь 2024 г. пациент продолжал получать терапию пембролизумабом. МР-контроль от 12.08.2024 представлен на рис. 8. Зарегистрирован частичный ответ с уменьшением измеряемых очагов на 72%. Сохраняется конгломерат лимфатических узлов левой подвздошно-обтураторной группы размерами до 41 × 25 мм, неоднородной структуры с наличием зон фиброза, который вовлекает левую внутреннюю запирательную мышцу, леватор, мезоректальную фасцию. В клетчатке по передней поверхности предстательной железы сохраняется единичный опухолевый узел до 3 мм. По критериям RECIST v.1.1 установлен частичный ответ.

За все время терапии у пациента не было отмечено нежелательных явлений по шкале СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Общие терминологические критерии побочных эффектов). Период наблюдения составил 18 мес.

Данные последнего МР-контроля (от 16.11.2024): объемных образований стенок мочевого пузыря не обна-

ружено, стенки при контрастировании без патологического накопления контрастного вещества. Увеличенные и патологически измененные лимфатические узлы не определяются. Костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 9). Таким образом, на фоне проводимой терапии пембролизумабом у данного пациента достигнут полный ответ.

#### Обсуждение

Стандартом 1-й линии в лечении метастатического уротелиального рака мочевого пузыря продолжает оставаться терапия платиносодержащими препаратами. По данным некоторых исследований, химиотерапия демонстрирует высокий процент достижения частичного ответа и очень низкие показатели полного ответа в начале терапии, а также низкую выживаемость без прогрессирования после ее отмены [4].

Внедрение иммунотерапевтических методов значительно изменило ландшафт лечения метастатического

уротелиального рака. Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, играют ключевую роль, воздействуя на сигнальные пути, ограничивающие способность иммунной системы бороться с опухолевыми клетками [5]. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к рецептору белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death 1, PD-1), которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухолеспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

Иммунотерапия в настоящее время одобрена для лечения распространенного уротелиального рака во 2-й линии, при химиорезистентном, неоперабельном процессе и, по данным J. Bellmunt и соавт., ассоциирована с лучшими показателями выживаемости [6]. Ее применение в 1-й линии доступно только для пациентов, имеющих противопоказания к платиносодержащим препаратам, при высокой экспрессии PD-L1 [5].

J. Bellmunt и соавт. в исследовании, посвященном изучению эффективности пембролизумаба во 2-й линии терапии метастатической уротелиальной карциномы, пришли к выводу, что на фоне терапии пембролизумабом пациенты со «смешанной» гистологией имели более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами с «чистой» уротелиальной карциномой [6], однако мало что известно об эффективности пембролизумаба в терапии различных морфологических вариантов уротелиальной карциномы в реальной клинической практике.

В недавнем ретроспективном исследовании N.J. Miller и соавт. по оценке клинического ответа и выживаемости у пациентов с более редкими формами уротелиальной карциномы, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек, продемонстрировано, что эти параметры сопоставимы для всех гистологических подтипов, за исключением нейроэндокринных опухолей [7]. К недостаткам этого исследования можно отнести малое число пациентов с саркоматоидным типом дифференцировки, что не позволяет достоверно судить о статистической значимости данных.

Напротив, в исследовании T. Kobayashi и соавт. пациенты с саркоматоидным вариантом, составлявшие 2,5 %, имели тенденцию к более высокому показателю полного ответа и значительно большую общую выживаемость по сравнению с пациентами с «чистой» уро-

телиальной карциномой. Необходима тщательная интерпретация этих результатов, поскольку доля пациентов с саркоматоидным вариантом была также сравнительно небольшой.

При рассмотрении конкретных гистопатологических вариантов пациенты с саркоматоидным вариантом имели лучшие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при лечении пембролизумабом, чем пациенты с «чистой» уротелиальной карциномой [8].

Аналогичным образом недавний метаанализ подтвердил высокую эффективность схем с применением ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении метастатической саркоматоидной почечно-клеточной карциномы. В данном метаанализе была продемонстрирована более высокая частота частичного ответа опухоли у 45–60 % пациентов и частота полного ответа у 4–18 % пациентов по сравнению с контрольными группами [9].

Кроме этого, сообщалось, что веретенклеточная или саркоматоидная карцинома легкого экспрессирует более высокий уровень PD-L1, белка, связанного с положительным клиническим ответом на иммунотерапию. Таким образом, несколько исследователей сообщили о пациентах с веретенклеточной или саркоматоидной карциномой легкого, у которых получен полный ответ на лечение на основе иммунотерапевтических препаратов [10–12].

С учетом механизма действия пембролизумаба хороший ответ на терапию саркоматоидных опухолей в сравнении с «чистой» уротелиальной карциномой отчасти обусловлен более высокой долей PD-L1-положительных клеток. И возможно, при саркоматоидном варианте уротелиального рака рациональным будет использовать иммунотерапию в 1-й линии [13]. Необходимы дальнейшее изучение и более длительный период наблюдения за пациентами данной категории [14].

### Заключение

Ввиду низкой распространенности уротелиальной карциномы с преобладанием саркоматоидной дифференцировки, отсутствия крупных исследований с большой когортой пациентов в настоящее время провести сравнительный анализ эффективности различных видов терапии не представляется возможным. Необходимо продолжение наблюдения, дальнейшей оценки эффективности и накопления большего опыта в этой области для разработки единых рекомендаций, основанных на реальных клинических данных применения ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии саркоматоидных опухолей в качестве 1-й линии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lenis A.T., Lec P.M., Chamie K., Mshs M.D. Bladder cancer: a review. *JAMA* 2020;324(19):1980–91. DOI: 10.1001/jama.2020.17598
2. Gu L., Ai Q., Cheng Q. et al. Sarcomatoid variant urothelial carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis of the clinicopathological features and survival outcomes. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):550. DOI: 10.1186/s12935-020-01626-9
3. Sui W., Matulay J.T., Onyeji I.C. et al. Contemporary treatment patterns and outcomes of sarcomatoid bladder cancer. *World J Urol* 2017;35(7):1055–61. DOI: 10.1007/s00345-016-1962-8
4. Konala V.M., Adapa S., Aronow W.S. Immunotherapy in bladder cancer. *Am J Ther* 2022;29(3):e334–7. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000934
5. Evans S.T., Jani Y., Jansen C.S. et al. Understanding and overcoming resistance to immunotherapy in genitourinary cancers. *Cancer Biol Ther* 2024;25(1):2342599. DOI: 10.1080/15384047.2024.2342599
6. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
7. Miller N.J., Khaki A.R., Diamantopoulos L.N. et al. Histological subtypes and response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancer: a retrospective Study. *J Urol* 2020;204(1):63–70. DOI: 10.1097/JU.0000000000000761
8. Kobayashi T., Ito K., Kojima T. et al.; Japan Urological Oncology Group. Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab. *Cancer Sci* 2021;112(2):760–73. DOI: 10.1111/cas.14762
9. Iacovelli R., Ciccarese C., Bria E. et al. Patients with sarcomatoid renal cell carcinoma – re-defining the first-line of treatment: a meta-analysis of randomised clinical trials with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2020;136:195–203. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.008
10. Kotlowska M.P., Rueda A.G., Olmedo M.E. et al. Efficacy of immunotherapy in sarcomatoid lung cancer, a case report and literature review. *Respir Med Case Rep* 2019;26:310–4. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.02.017
11. Tsurumi K., Kawashima Y., Akahira J. et al. A remarkable clinical response to pembrolizumab in a rare spindle cell carcinoma of the lung. *JMA J* 2020;3(1):83–6. DOI: 10.31662/jmaj.2019-0015
12. Jin C., Yang B. Dramatic response of pulmonary sarcomatoid carcinoma to nivolumab combined with anlotinib: a case report. *Case Rep Oncol* 2020;13(2):601–5. DOI: 10.1159/000507568
13. Li H., Zhang Q., Shuman L. et al. Evaluation of PD-L1 and other immune markers in bladder urothelial carcinoma stratified by histologic variants and molecular subtypes. *Sci Rep* 2020;10(1):1439. DOI: 10.1038/s41598-020-58351-6
14. Murase K., Nakane K., Kawase M. et al. Metastatic urothelial carcinoma with sarcomatoid subtype after robot-assisted radical cystectomy successfully treated with pembrolizumab. *Cureus* 2024;16(6):e61871. DOI: 10.7759/cureus.61871

### Вклад авторов

А.С. Полякова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, статистический анализ полученных данных;

Е.А. Соколов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

Д.Ю. Пушкар: разработка дизайна исследования, научное моделирование.

### Authors' contributions

A.S. Polyakova: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, statistical analysis of the data obtained;

E.A. Sokolov: developing the research design, obtaining data for analysis;

D.Yu. Pushkar: developing the research design, scientific modeling.

### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Полякова / A.S. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0003-3468-8758>

Е.А. Соколов / E.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-8887-5789>

Д.Ю. Пушкар / D.Yu. Pushkar: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

**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.

Статья поступила: 17.10.2024. Принята к публикации: 28.01.2025. Опубликовано онлайн: 24.02.2025.

Article submitted: 17.10.2024. Accepted for publication: 28.01.2025. Published online: 24.02.2025.