

## Рак почки: что нового в 2018 году

**В.Б. Матвеев, А.С. Маркова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Анна Сергеевна Маркова Mark-an1@yandex.ru

*В настоящем обзоре, посвященном почечно-клеточному раку, описаны новые стандарты диагностики и лечения, новые рекомендации международных профессиональных организаций, ключевые исследования и некоторые интересные публикации для онкоурологов, представленные в 2018 г.*

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, резекция почки, биопсия почки, циторедуктивная нефрэктомия, таргетная терапия, иммунотерапия, индекс массы тела

**Для цитирования:** Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. Онкоурология 2018;14(4):48–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52

### Renal cell carcinoma: What's new in 2018

**V.B. Matveev, A.S. Markova**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

*This review of renal cell carcinoma describes new diagnostics and treatment standards, new guidelines from international professional organizations, key studies, and some articles of interest for oncological urologists published in 2018.*

**Key words:** renal cell carcinoma, kidney resection, kidney biopsy, cytoreductive nephrectomy, targeted therapy, immunotherapy, body mass index

**For citation:** Matveev V.B., Markova A.S. Renal cell carcinoma: What's new in 2018. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):48–52.

Рак почки составляет около 5 % в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 3 % среди женщин [1]. В России регистрируют более 23 тыс. новых случаев рака почки в год, среди которых на I и II стадии заболевания приходится 47,9 и 16,0 %, а на III и IV стадии – 15,5 и 19,1 % соответственно. Выявление рака почки преимущественно на ранних стадиях заболевания объясняет высокую частоту (93,1 %) применения хирургического метода как самостоятельного вида радикального лечения. Летальность на первом году, связанная главным образом с распространенными стадиями заболевания, составляет 15,2 % [2, 3].

Биопсия почки продолжает оставаться нечастой и непопулярной процедурой. В России морфологически верифицирован рак почки только в 84,8 % случаев [3] и преимущественно за счет хирургического лечения. Биопсию почки выполняют в основном в крупных медицинских учреждениях, которые располагают различными методами лечения и проводят консультирование пациентов со сложными клиническими ситуациями. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов перкутанная биопсия опухоли почки

необходима для морфологической верификации при неоднозначности радиологической картины и у пациентов с небольшим размером новообразования, которые являются кандидатами для активного наблюдения или для аблативного лечения, а также в случае выбора лекарственного лечения при метастатическом раке почки. Предпочтение следует отдавать core-биопсии, позволяющей получить материал для гистологического исследования [4]. По результатам метаанализа, проведенного L. Marconi и соавт., диагностическая точность биопсии опухоли почки составляет 90,3 % [5].

Американские коллеги также не всегда рекомендуют биопсию почки. Как показал опрос 1131 уролога из США, инициированный Американской ассоциацией урологов, 32 % специалистов никогда не выполняют биопсию опухоли размером  $\leq 4$  см, так как считают, что это не изменит тактику лечения. Урологи из академических центров достоверно чаще выполняют биопсии почек по сравнению с коллегами из государственных и частных клиник ( $p < 0,001$ ). В то же время интервенционные радиологи выполняют биопсию малых опухолей почки практически всегда. Среди

других причин отказа от биопсии — риск получения ложных результатов, стоимость, риск развития имплантационных метастазов и отсутствие технических возможностей [6].

Новообразования кистозного строения не подлежат биопсии почки при отсутствии солидного компонента, поэтому основное значение имеет радиологическая картина. Пересмотреть рекомендации по тактике лечения сложных кист почек при Bosniak III в пользу активного наблюдения предлагают Т. Chandrasekar и соавт., представившие анализ 336 случаев сложных кист почек из одного центра (185 (55,1 %) — Bosniak IF, 122 (36,3 %) — Bosniak III и 29 (8,6 %) — Bosniak IV). Медиана наблюдения составила 67,1 мес (34,4–101,6 мес). За этот период среди пациентов под динамическим наблюдением летальных исходов не было зафиксировано. В группе хирургического лечения только 1 пациент умер от рака почки, рецидив наблюдался у 2 больных [7].

По данным В.Т. Ristau и соавт., исследовавших результаты хирургического лечения 212016 больных раком почки со стадией T1–2, выполнение резекции почки ассоциировано с увеличением общей выживаемости (ОВ) при стадии T1a по сравнению с нефрэктомией. Однако достоверных различий не получено в показателях ОВ больных в возрасте старше 75 лет при выполнении резекции почки или нефрэктомии при стадии T1b/T2. Поэтому решение о выполнении резекции почки у пожилых больных с опухолями почки размером >4 см должно приниматься с учетом индивидуальных факторов риска [8].

В пользу резекции почки может также выступить работа А. Antonelli и соавт., в которой изучалось влияние почечной функции на онкологические результаты. Ретроспективный анализ данных 3457 пациентов из 7 клинических центров Италии, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (39 %) или резекция почки (61 %) по поводу рака почки стадии cT1–2 в период 1990–2015 гг., показал достоверную корреляцию скорости клубочковой фильтрации с опухолевоспецифической смертностью [9]. Роль каждой единицы скорости клубочковой фильтрации подтверждает необходимость выполнения органосохраняющих операций всегда, когда это возможно.

Выполнение резекции почки при опухолях размером  $\geq 7$  см также может быть целесообразным. М. W.W. Janssen и соавт. проанализировали отдаленные результаты лечения 123 больных светлоклеточным раком почки со стадией  $\geq T2$ , которым в разных центрах была выполнена или резекция почки ( $n = 18$ ), или нефрэктомия ( $n = 105$ ). Средний диаметр опухоли составил 8 см (7–18 см). Медиана наблюдения — 102 мес (3–367 мес). В группе резекции почки медиана ОВ ( $p = 0,014$ ) и опухолевоспецифической выживаемости ( $p = 0,04$ ) больных была больше, чем в группе

нефрэктомии. Однако частота осложнений  $\geq III$  степени тяжести по классификации Clavien–Dindo была ожидаемо выше в группе резекции почки (16 % — кровотечения, уринома). Авторы работы сделали вывод о том, что выполнение резекции почки при крупных опухолях ( $\geq 7$  см), если это технически возможно, не только улучшает функциональные результаты, но и может приводить к увеличению выживаемости больных [10].

Интересные данные получены немецкими исследователями Р. J. Goebell и соавт. о прогностическом значении индекса массы тела (ИМТ) у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Считается, что высокий ИМТ ассоциирован с повышенным риском развития рака почки, более высокой частотой развития осложнений после хирургического лечения и риском послеоперационного снижения почечной функции после нефрэктомии. В то же время высокий предоперационный ИМТ связан с улучшением выживаемости у пациентов с локализованным раком почки. По данным Р. J. Goebell и соавт., которые провели анализ регистра более 1500 пациентов с мПКР из 118 клинических центров Германии, медиана ОВ больных составила 24,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 19,3–28,5), 17,9 мес (95 % ДИ 15,3–20,8) и 10,9 мес (95 % ДИ 7,3–13,4) в группе высокого ( $>28$  кг/м<sup>2</sup>), среднего (24–28 кг/м<sup>2</sup>) и низкого ( $<24$  кг/м<sup>2</sup>) ИМТ соответственно. Таким образом, высокий ИМТ у больных мПКР является независимым фактором благоприятного прогноза ОВ ( $p < 0,001$ ) [11].

До сих пор не закончены споры относительно целесообразности циторедуктивной нефрэктомии, оптимальной последовательности операции и системного лечения. Около 20 лет циторедуктивная нефрэктомия считалась стандартом лечения мПКР. Однако эффективность таргетной терапии поставила под сомнение необходимость удаления первичного очага [12–15]. В рандомизированном клиническом исследовании SURTIME, в котором сравнивались отдаленные результаты лечения в группе немедленной циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом и в группе терапии сунитинибом (3 курса) и отсроченного выполнения нефрэктомии при отсутствии прогрессирования после таргетной терапии, показана тенденция к преимуществу отсроченной нефрэктомии. В исследование были включены 99 больных светлоклеточным мПКР и с резектабельной первичной опухолью. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия не ухудшала 28-дневную выживаемость без прогрессирования (ВБП) ( $p = 0,61$ ). Медиана ОВ больных составила 32,4 мес в группе отсроченного хирургического лечения и 15,0 мес в группе немедленной нефрэктомии ( $p = 0,03$ ). В группе отсроченной нефрэктомии 48 из 49 пациентов получили сунитиниб, в группе немедленного

хирургического лечения — только 40 из 50 больных. Прогрессирование заболевания перед планируемой циторедуктивной нефрэктомией явилось причиной невыполнения операции у 14 пациентов, получавших на первом этапе сунитиниб [16].

Однако отсроченное начало таргетной терапии после циторедуктивной нефрэктомии также не является независимым предиктором уменьшения ОБ больных мПКР — сообщается в исследовании S.L. Woldu и соавт., проанализировавших данные 2716 пациентов (2006–2012 гг.) из национального канцер-регистра США. Отсроченным считалось начало терапии более чем через 6 мес после хирургического лечения. Интервал времени от операции до начала таргетной терапии не коррелировал с продолжительностью лекарственного лечения (время от начала таргетной терапии до смерти пациента;  $p = 0,08$ ) [17].

Одним из нашумевших в 2018 г. и низвергнувшим циторедуктивную нефрэктомию с позиции стандарта лечения мПКР стало исследование CARMENA. В этом исследовании III фазы с дизайном non-inferiority проводилось сравнение результатов лечения 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на группу нефрэктомии + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба. Основной конечной точкой являлась ОБ больных. Результаты в группе сунитиниба были не хуже, чем в группе стандартной терапии (относительный риск (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,71–1,10; верхняя граница для исследования non-inferiority  $\leq 1,20$ ). Медиана ОБ составила 13,9 мес в группе нефрэктомии + сунитиниб против 18,4 мес в группе сунитиниба. Однако в каждой группе рандомизации были выявлены отклонения от критериев включения: часть пациентов в группе нефрэктомии + сунитиниб не получали лекарственного ( $n = 40$ ) или оперативного ( $n = 16$ ) лечения и, напротив, 38 пациентов были прооперированы в группе сунитиниба, что могло повлиять на полученные результаты при анализе без исключения таких пациентов. Однако исследователями также представлены результаты анализа популяции PP2, которая включила пациентов после нефрэктомии с последующим назначением сунитиниба (по протоколу) и пациентов, получивших сунитиниб. Медиана ОБ составила 20,5 мес против 14,5 мес также в пользу сунитиниба (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,69–1,1). Поэтому основным выводом исследования CARMENA является то, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза [18].

Однако критики обращают внимание на некоторые ограничения исследования CARMENA, как, например, медленный набор, который был начат

еще в 2009 г., и возможную селекцию пациентов, не подходящих для хирургического лечения. Кроме того, с тех пор изменились стандарты лекарственной терапии мПКР. Согласно международным рекомендациям в 1-й линии терапии в группах плохого и промежуточного прогноза стандартом стала комбинация ипилимумаба и ниволумаба, а кабозантиниб, сунитиниб или пазопаниб могут быть применены только при невозможности назначения иммунотерапии вышеуказанной комбинации препаратов. С высокой степенью доказательности сунитиниб и пазопаниб рекомендованы в группе только хорошего прогноза [4, 19], которая не входила в анализ исследования CARMENA.

Таким образом, остается место циторедуктивной нефрэктомии при мПКР благоприятного и в ряде случаев промежуточного прогноза. Немедленная циторедуктивная нефрэктомия рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПКР, которым будет проводиться системная терапия сунитинибом [4].

В журнале “Urologic Oncology” в 2018 г. опубликована статья, в которой авторами доказана корреляция ОБ больных раком почки с лечебной активностью медицинского центра в эру таргетной терапии ( $p < 0,0001$ ). В учреждениях, где проходят лечение более 8 больных мПКР в год, чаще назначается таргетная терапия (49,8 % против 46,1 %), чаще выполняются циторедуктивная нефрэктомия (36,9 % против 24,0 %) и метастазэктомия (18,9 % против 9,7 %) [20].

Применение таргетных препаратов полностью не решает проблему лечения мПКР. Показано, что полное удаление олигометастазов может увеличить выживаемость больных. Адьювантная терапия сорафенибом после метастазэктомии у больных распространенным раком почки изучалась в клиническом исследовании II фазы RESORT. После радикальной резекции метастазов 68 пациентов с мПКР были рандомизированы в группы сорафениба ( $n = 32$ ) или поддерживающей терапии ( $n = 36$ ) в течение 52 нед или до развития рецидива заболевания. Основная цель исследования по увеличению безрецидивной выживаемости на фоне терапии сорафенибом не была достигнута. Рецидив наблюдался у 14 пациентов в группе сорафениба и у 12 пациентов в группе контроля. Применение сорафениба было безопасным, но не оказывало значимого влияния на безрецидивную выживаемость больных мПКР после метастазэктомии [21].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, а также различные комбинации иммуноонкологических и таргетных препаратов продолжают исследоваться при мПКР и представляются перспективными. По данным клинического исследования II фазы

KEYNOTE-427 пембролизумаб показал высокую противоопухолевую активность в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. Частота объективных ответов составила 38 % в общей популяции, 42 % в группе промежуточного/плохого прогноза, 32 % в группе благоприятного прогноза и 50 % при наличии экспрессии PD-L1. Однолетняя ОВ больных составила 88,4 %. Профиль безопасности был схожим с описанным ранее для терапии пембролизумабом при других нозологиях [22].

Клиническое исследование III фазы IMmotion 151 рассматривает эффективность и безопасность комбинированной терапии anti-VEGF- и анти-PD-L1-агентами – бевацизумабом и атезолизумабом по сравнению с сунитинибом. Согласно промежуточным результатам достигнуто преимущество комбинации в показателях ВБП при наличии экспрессии PD-L1. Медиана ВБП составила 11,2 и 7,7 мес у пациентов, получавших атезолизумаб + бевацизумаб и сунитиниб соответственно ( $p = 0,02$ ). Результаты по ОВ больных пока не достигнуты. Частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести была ниже при терапии комбинацией препаратов (40 %), чем при терапии сунитинибом (54 %) [23].

Результаты исследования III фазы JAVELIN Renal 101, представленные на ESMO 2018 в Германии, претендуют на изменение клинических рекомендаций по системной терапии мПКР. В 1-й линии лечения сравнивались комбинация авелумаб (ингибитор контрольных точек иммунитета) + акситиниб (тирозинкиназный ингибитор) с монотерапией сунитинибом. Медиана ВБП составила 13,8 мес против 7,2 мес в пользу комбинации препаратов ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с наличием экспрессии PD-L1 и 13,8 мес против 8,4 мес ( $p = 0,0001$ ) вне зависимости от экспрессии PD-L1. Преимущество авелумаба и акситиниба наблюдалось не только вне зависимости от статуса PD-L1, но и во всех группах прогноза. Подтвержденный объективный ответ наблюдался в 55,2 и 25,5 % случаев в группах авелумаб + акситиниб и сунитиниба соответственно [24].

Таким образом, количество вариантов лекарственного лечения мПКР весьма велико и представлено как отдельными препаратами, так и их комбинациями. Проходят клинические испытания комбинации пегилированного интерлейкина-2 (NKNR-214) с ниволумабом, исследования эффективности моноклональных антител cG250 к карбоксиангидразе IX и многие другие.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442. PMID: 29313949.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
4. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2018. Pp. 1–70.
5. Marconi L., Dabestani S., Lam T.B. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016;69(4): 660–73. DOI: 10.1016/j.euro.2015.07.072. PMID: 26323946.
6. Patel R.M., Safiullah S., Okhunov Z. et al. Pretreatment diagnosis of the small renal mass: status of renal biopsy in the United States of America. *J Endourol* 2018;32(9):884–90. DOI: 10.1089/end.2018.0175. PMID: 29978713.
7. Chandrasekar T., Ahmad A.E., Fadaak K. et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199(3):633–40. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.078. PMID: 28941915.
8. Ristau B.T., Handorf E.A., Cahn D.B. et al. Partial nephrectomy is not associated with an overall survival advantage over radical nephrectomy in elderly patients with stage Ib–II renal masses: An analysis of the national cancer data base. *Cancer* 2018;124(19):3839–48. DOI: 10.1002/cncr.31582. PMID: 30207380.
9. Antonelli A., Minervini A., Sandri M. et al. Below safety limits, every unit of glomerular filtration rate counts: assessing the relationship between renal function and cancer-specific mortality in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018;74(5):661–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.07.029. PMID: 30104082.
10. Janssen M.W.W., Linxweiler J., Terwey S. et al. Survival outcomes in patients with large ( $\geq 7$ cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One* 2018;13(5):e0196427. DOI: 10.1371/journal.pone.0196427. PMID: 29723225.
11. Goebell P.J., Müller L., Hübner A. et al. Body mass index as independent predictor of overall survival in patients with advanced renal cell carcinoma at start of systemic treatment – Analyses from the German clinical RCC-Registry. *Urol Oncol* 2018;36(10):470.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.07.007. PMID: 30131294.
12. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
13. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013. PMID: 11759643.
14. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. Radical nephrectomy plus interfer-



- ron-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70. PMID: 11583750.
15. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8): 2530–40. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.8.2530. PMID: 10561319.
  16. Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543. PMID: 30543350.
  17. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1221–35. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.08.001. PMID: 30217763.
  18. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675.
  19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)/Kidney Cancer. Version 2.2019. September 17, 2018. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf).
  20. Chen Y.W., Ornstein M.C., Wood L.S. et al. The association between facility case volume and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2018;36(10):470.e19–29. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.06.013. PMID: 30131292.
  21. Procopio G., Cognetti F., Miceli R. et al. A randomized, open label, multicenter phase 2 study, to evaluate the efficacy of sorafenib (So) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after a radical resection of the metastases: RESORT trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):4502.
  22. McDermott D.F., Lee J.L., Szczylik C. et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 2018;36(15):4500. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.4500.
  23. Motzer R.J., Powles Th., Atkins M.B. et al. IMmotion151: a randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36(6):578.
  24. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J.B.A.G. et al. JAVELIN renal 101: a randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Annals Oncol* 2018;29(Suppl 8). Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.036>.

**Вклад авторов**

В.Б. Матвеев, А.С. Маркова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

V.B. Matveev, A.S. Markova: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

A.С. Маркова/A.S. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-3172-2909>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

**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.

Статья поступила: 19.10.2018. Принята к публикации: 26.12.2018.

Article received: 19.10.2018. Accepted for publication: 26.12.2018.