

## Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки

З.А. Юрмазов<sup>1</sup>, Н.А. Лушникова<sup>1</sup>, Л.В. Спирина<sup>1, 2</sup>, Е.А. Усынин<sup>1</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1</sup>,  
И.И. Анисеня<sup>1</sup>, А.В. Богоутдинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»;  
Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

**Контакты:** Захар Александрович Юрмазов Pzahar76@gmail.com

**Цель исследования** – оценить эффективность предоперационной таргетной терапии, спектр и частоту побочных явлений, а также качество жизни на фоне ее проведения у пациентов с костными метастазами почечно-клеточного рака.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2018 г. В работу включены 34 пациента с костными метастазами почечно-клеточного рака, которые получали предоперационную таргетную терапию пазопанибом в течение 8 нед. Всем пациентам выполняли хирургическое лечение как первичной опухоли, так и костных метастазов.

**Результаты и заключение.** Показано, что проведение предоперационной таргетной терапии характеризуется высокой частотой достижения клинического ответа при удовлетворительной переносимости. В ряде случаев предоперационная таргетная терапия улучшает условия для выполнения хирургического этапа на костных метастатических очагах, снижает интраоперационную кровопотерю, уменьшает объем и продолжительность оперативного вмешательства, что, в свою очередь, позволяет сохранить больший объем движений в пораженном костном сегменте, а также улучшить качество жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, костные метастазы, таргетная терапия, пазопаниб, качество жизни

**Для цитирования:** Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Спирина Л.В. и др. Возможности предоперационной таргетной терапии в лечении костных метастазов рака почки. Онкоурология 2019;15(2):35–41.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-35-41

### Capabilities of preoperative targeted therapy in treatment of bone metastases in renal cancer

Z.A. Yurmazov<sup>1</sup>, N.A. Lushnikova<sup>1</sup>, L.V. Spirina<sup>1, 2</sup>, E.A. Usynin<sup>1</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1</sup>, I.I. Anisenya<sup>1</sup>, A.V. Bogoutdinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;  
5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

**The study objective** is to evaluate the effectiveness of preoperative targeted therapy, spectrum and rate of adverse events, as well as quality of life in patients with bone metastases of renal cell carcinoma.

**Materials and methods.** The study was conducted at the Research Institute of Oncology, Tomsk Medical Research Center between 2014 and 2018. The study included 34 patients with bone metastases of renal cell carcinoma who received preoperative targeted therapy with pazopanib for 8 weeks. All patients underwent surgical treatment of both the primary tumor and bone metastases.

**Results and conclusion.** It was shown that preoperative targeted therapy is characterized by a high rate of clinical response and satisfactory tolerability. In some cases, preoperative targeted therapy improves the conditions for surgical treatment of metastatic bone lesions, decreases intraoperative blood loss, decreases the volume and duration of surgical intervention, which, in turn, allows to preserve bigger range of motion in the affected bone segment and improve patients' quality of life.

**Key words:** renal cell carcinoma, bone metastases, targeted therapy, pazopanib, quality of life

**For citation:** Yurmazov Z.A., Lushnikova N.A., Spirina L.V. et al. Capabilities of preoperative targeted therapy in treatment of bone metastases in renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):35–41.

#### Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одно из лидирующих мест по темпам прироста среди онкологических заболеваний (40,3 % за последние 10 лет).

Ежегодно в мире выявляют около 400 тыс. новых случаев ПКР [1]. В России в 2017 г. были зарегистрированы 23 764 первичных больных ПКР, а абсолютное число умерших от данного заболевания составило

7063 человека [2]. У половины заболевших процесс уже исходно имеет генерализованный характер или приобретает его в ранние сроки. Наиболее частыми локализациями метастатического поражения ПКР являются легкие (50–55 %), кости скелета (30–35 %), лимфатические узлы, печень, надпочечники [3]. Поражение скелета при метастатическом ПКР (мПКР), как правило, носит множественный характер, проявляется агрессивным литическим процессом, выраженным болевым синдромом и развитием патологических переломов, что нередко приводит к инвалидизации пациентов [4]. За счет этого страдает качество жизни данной когорты пациентов. Яркая клиническая картина, необходимость восстановления опороспособности и каркасности выделяют группу пациентов с костными метастазами среди больных мПКР.

Почечно-клеточный рак резистентен к стандартной химио- и лучевой терапии в монорежиме. На сегодняшний день доступными опциями в лечении ПКР считаются хирургическое удаление первичной опухоли и солитарных метастазов, таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, лучевая терапия в сочетании с иммунотерапией. Нет четких рекомендаций, в какой последовательности должны применяться эти методы для получения наилучшего эффекта. Одним из препаратов выбора в терапии больных мПКР является ингибитор VEGFR – пазопаниб. Механизм действия пазопаниба заключается в его антиангиогенных свойствах посредством ингибирования внутриклеточной тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, -2 и -3) и рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR- $\alpha$  и - $\beta$ ). Основное преимущество пазопаниба перед другими тирозинкиназными ингибиторами – его низкая миелотоксичность [5].

В последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности назначения таргетной терапии в предоперационном режиме. Актуальность применения дооперационных методов лечения пациентов с костными метастазами обусловлена сложностью хирургического удаления пораженных костных фрагментов и тяжестью клинической картины. Такой подход в ряде случаев позволяет уменьшить не только объем первичной опухоли, но и размеры костных метастазов, в основном за счет экстраоссального компонента, что, в свою очередь, дает возможность оценить ответ опухоли на проводимую терапию и облегчить выполнение хирургического вмешательства [6]. Также назначение таргетных препаратов в предоперационном режиме позволяет улучшить качество жизни пациентов посредством снижения болевого синдрома и увеличения объема движения в пораженном костном сегменте. Следует отметить, что все исследования, посвященные данной проблеме, исключительно пилотные

и практически единичные. До сих пор в мировой литературе не определена эффективность предоперационной таргетной терапии (ПТТ), нет четких схем и рекомендаций по применению данного вида лечения у пациентов с костными метастазами ПКР. Поэтому изучение эффективности и переносимости ПТТ у пациентов с костными метастазами ПКР, особенностей хирургического этапа после ее проведения, отдаленных результатов комбинированного лечения, а также динамики качества жизни пациентов является важной задачей клинической онкологии.

**Цель исследования** – оценить непосредственную эффективность ПТТ, спектр и частоту побочных явлений, а также качество жизни на фоне ее проведения у пациентов с костными метастазами ПКР.

### Материалы и методы

Исследование проводили на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2014 по 2018 г. В исследование были включены 34 больных (21 (63 %) мужчина, 13 (37 %) женщины) с костными метастазами светлоклеточного ПКР ( $T_{1-4}N_{0-2}M_1$ ). Средний возраст пациентов составил 54,9 года (34–78 лет). Локализация костных метастазов: позвоночник – у 12 (35,3 %) пациентов, трубчатые кости – у 8 (23,5 %), кости таза – у 7 (20,5 %), лопатка – у 4 (11,7 %), другие кости (грудина, кости черепа, ключица) – у 3 (8,8 %). Единичные костные метастазы (от 1 до 3) отмечены у 23 (67,6 %) пациентов, множественные (более 3) – у 11 (32,4 %). Наличие экстраоссального мягкотканного компонента зарегистрировано в 25 (73,5 %) случаях (табл. 1). У 12 (35 %) пациентов метастатически поражены были только костные структуры, у 22 (65 %) пациентов костные метастазы сочетались с метастазированием в другие органы: в легкие – 22 (100 %), лимфатические узлы – 14 (63,6 %), надпочечники – 4 (18,2 %), печень – 3 (13,6 %), головной мозг – 1 (4,5 %). Скелетные события распределялись следующим образом: у 9 (26,4 %) пациентов выявлены патологические переломы на диагностическом этапе, у 4 (11,7 %) – неврологические нарушения в виде парестезий, у 31 (91,0 %) – болевой синдром разной степени тяжести.

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам на предоперационном этапе выполняли спиральную компьютерную томографию с контрастированием органов грудной клетки, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, пораженного фрагмента скелета, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование с применением доплеровской методики и эластографию. Гистологическое исследование проводили как по биопсийному, так и по операционному материалу первичной опухоли и костных метастазов. Все больные мПКР получали

Таблица 1. Характеристика клинического материала (n = 34)

Table 1. Characteristics of the clinical material (n = 34)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	21 (62)
женский female	13 (38)
Возраст (диапазон), лет Age (range), years	54,9 (34–78)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%): ECOG performance status, n (%):	
0	23 (67)
1	11 (33)
Группа риска по шкале Heng, n (%): Heng risk group, n (%):	
благоприятный favorable	6 (18)
промежуточный intermediate	23 (68)
неблагоприятный unfavorable	5 (14)
Количество метастазов, n (%): Number of metastases, n (%):	
1–3	23 (67)
>3	11 (33)
Локализация костных метастазов, n (%): Bone metastases localization, n (%):	
позвоночник spine	12 (35,3)
трубчатые кости long bones	8 (23,5)
таз pelvis	7 (20,5)
лопатка scapula	4 (11,7)
другая other	3 (8,8)

комбинированное лечение, включающее 2-месячный курс ПТТ тирозинкиназным ингибитором пазопанибом в дозе 800 мг/сут перорально. В связи с возможной необходимостью гемотрансфузии при вмешательстве на пораженном костном фрагменте хирургическое лечение костных метастазов выполняли в первую очередь в условиях 2 функционирующих почек, затем осуществляли нефрэктомия или резекцию первичной опухоли. В целях восстановления костных дефектов использовали как биодеградируемые поликомпозиционные материалы, так и мультимодальные металлоконструкции. В послеоперационном периоде, в среднем через 8 дней (7–10 дней) после операции, все пациенты продолжали получать таргетную терапию (рис. 1).

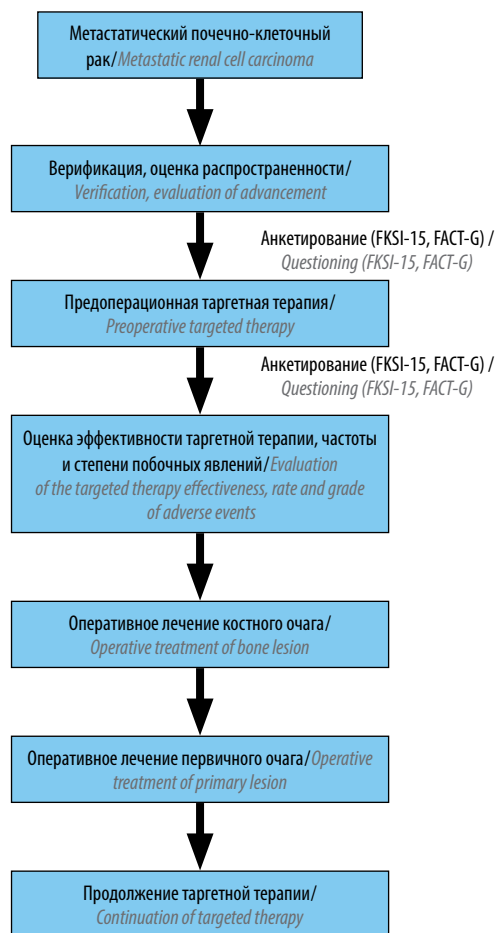


Рис. 1. Дизайн исследования  
Fig. 1. Study design

Эффективность ПТТ в первичной опухоли определяли по критериям RECIST 1.1, в метастатических костных очагах – по критериям MDA [7–9], которые дают возможность оценить ответ на лечение не только экстраоссального мягкотканного компонента, но и внутрикостного фрагмента опухоли. Критерии MDA делят ответ на лечение на 4 стандартные категории: полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование, и включают количественные и качественные оценки изменения костных очагов. Частичный ответ подразумевает развитие склеротического обода или частичное заполнение литических поражений и определяется как уменьшение  $\geq 50\%$  суммы перпендикулярных измерений любого повреждения, а прогрессирование – как увеличение  $\geq 25\%$  этой суммы либо появление новых костных очагов. Полный ответ оценивается как полное склеротическое восполнение литических поражений и нормализация плотности кости на рентгенограмме или компьютерной томограмме, нормализация интенсивности сигнала на магнитно-резонансной томограмме.

Таблица 2. Побочные явления, связанные с приемом pazopaniba (n = 30), n (%)

Table 2. Adverse events associated with administration of pazopanib (n = 30), n (%)

Побочное явление Adverse event	I–II степени Grade I–II	III степени Grade III
Астения Asthenia	14 (46,7)	–
Гипертензия Hypertension	12 (40,0)	1 (3,3)
Обесцвечивание волос Hair discoloration	12 (40,0)	–
Кожная токсичность Skin toxicity	8 (26,7)	–
Повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартата-минотрансферазы Elevated alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase level	7 (23,3)	2 (6,7)
Головная боль Headache	5 (16,7)	–
Диарея Diarrhea	3 (10,0)	–
Тошнота Nausea	3 (10,0)	–
Нейтропения Neutropenia	2 (6,7)	1 (3,3)
Анемия Anemia	1 (3,3)	1 (3,3)

Исследование качества жизни выполняли методом анкетирования до проведения ПТТ и после нее. Использовали опросники FKSI-15 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index) и FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General).

### Результаты

Проведение ПТТ характеризовалось относительно низкой токсичностью. Большинство (91,7 %) нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, относились к I–II степеням тяжести и легко поддавались коррекции (табл. 2).

При оценке динамики качества жизни отмечено значимое изменение данного показателя в лучшую сторону как по шкале FKSI-15 (до ПТТ  $42,5 \pm 2,32$ , после ПТТ  $46,7 \pm 2,17$ ;  $p < 0,05$ ), так и по опроснику FACT-G (до ПТТ  $82,5 \pm 3,85$ , после ПТТ  $86,3 \pm 3,74$ ;  $p < 0,05$ ). Улучшение качества жизни наблюдалось в большей степени за счет уменьшения интенсивности боли и увеличения объема движений в пораженной конечности ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 2).

Проведение ПТТ pazopanibом у больных мПКР с костными метастазами характеризовалось высокой эффективностью как в отношении первичной опухоли

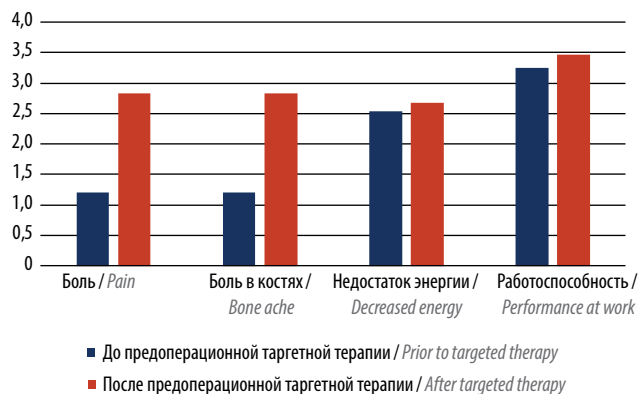


Рис. 2. Структура изменения качества жизни  
Fig. 2. Structure of changes in quality of life

(клинический ответ по сумме частичных регрессий опухоли и стабилизации процесса составил 88,2 % по критериям RECIST 1.1 (частичная регрессия – 9, стабилизация – 21)), так и в метастатическом очаге (64,7 % по критериям MDA (частичная регрессия – 7, стабилизация – 15)). Ответ внутрикостного компонента метастатического очага проявлялся изменением плотности литического дефекта, в том числе появлением

Таблица 3. Эффективность pazopanib в предоперационном режиме (n = 30), n (%)

Table 3. Effectiveness of pazopanib in preoperative regimen (n = 30), n (%)

Эффект Effect	Первичный очаг Primary lesion	Метастатические очаги Metastatic lesions
Полная регрессия Complete regression	0	0
Частичная регрессия Partial regression	8 (2,5)	7 (20,5)
Стабилизация Stabilization	19 (61,7)	15 (44,0)
Прогрессирование Progression	7 (11,7)	12 (35,3)
Клинический ответ (полная регрессия + частичная регрессия + стабилизация) Clinical response (complete regression + partial regression + stabilization)	27 (88,2)	22 (64,7)

склеротического ободка по периферии, а также зон склероза внутри опухолевого узла. Медиана уменьшения размеров первичного очага составила 17,4 % (2,3–31,1 %), метастатического очага – 19,3 % (2,7–36,8 %) (табл. 3).

Регрессия мягкотканного компонента метастатического очага позволила у 29 (85,2 %) пациентов выполнить органосохраняющие операции на пораженном костном сегменте. У 5 (14,7 %) больных после проведения ПТТ в связи со значительным уменьшением распространенности метастатического поражения объем хирургического пособия был изменен в пользу сегментарной резекции кости вместо исходно планировавшейся экстирпации либо ампутации.

### Обсуждение

Основным фактором, снижающим качество жизни пациентов с костными метастазами, является выраженный болевой синдром. В ходе исследования pazopanib в предоперационном режиме продемонстрировал антиангинальную активность у большинства пациентов. Вероятный механизм влияния pazopanib на интенсивность болевого синдрома в метастатическом костном очаге заключается в воздействии препарата на остеокластогенез, эпителиоциты и иммунные клетки. Опухоль почки выделяет макрофагальный колониестимулирующий фактор M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), активирующий остеокластогенез, а следовательно, ремоделирование и лизис

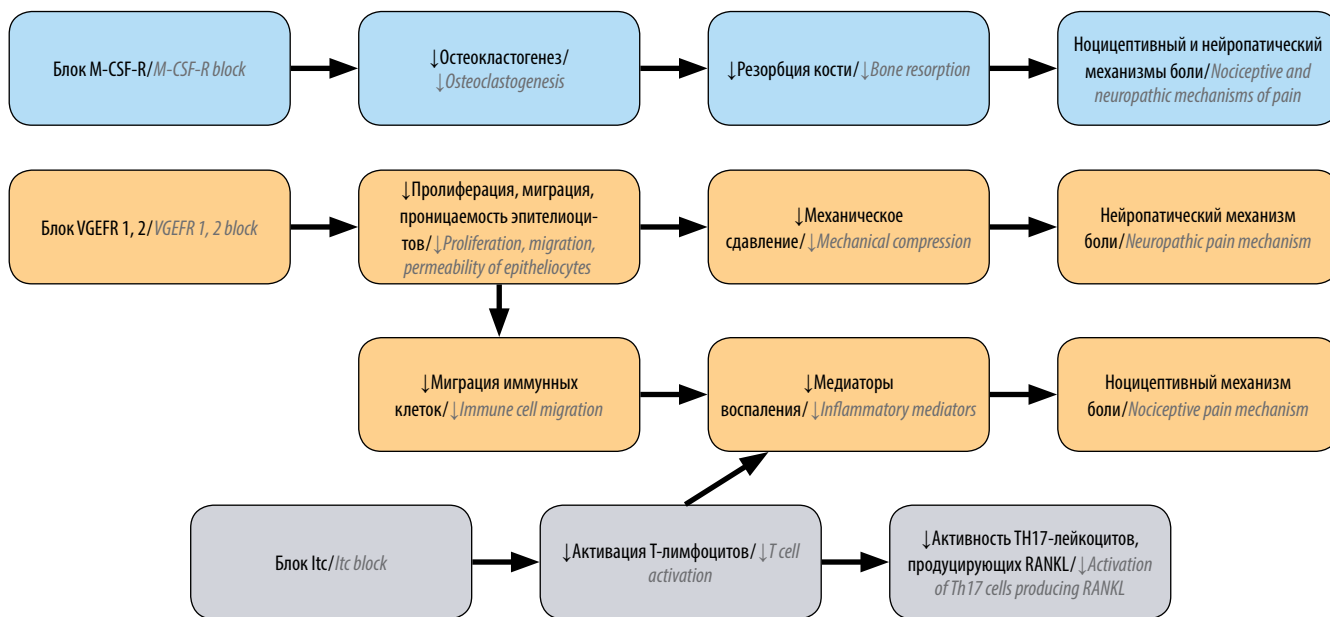


Рис. 3. Пути влияния pazopanib на болевой синдром, связанный с метастазами почечно-клеточного рака в кости скелета

Fig. 3. Pazopanib effect on pain syndrome associated with skeletal metastases of renal cell carcinoma

кости [10]. При разрушении костной ткани выделяют-ся ростовые факторы, способствующие прогресси-рованию опухолевого роста. Активируются ноцицептив-ный и нейропатический механизмы боли. Пазопаниб обеспечивает снижение активности остеокластогене-за за счет блока тирозинкиназ колониестимулирующе-го фактора макрофагов (M-CSF-R). Таким образом, интенсивность резорбции костной ткани снижается, процесс в метастатическом очаге стабилизируется, следовательно, уменьшается болевой синдром [11, 12].

Снижение пролиферативной активности, мигра-ции и проницаемости эндотелиальных клеток проис-ходит за счет блока рецепторов VEGFR 1 и VEGFR 2. Уменьшается отек тканей и механическое сдавление нервных волокон. Подавляется возможность мигра-ции иммунных клеток, а также количество медиаторов воспаления в опухолевом очаге, что, в свою очередь,

нивелирует ноцицептивный механизм боли. Интен-сивность роста новых сосудов уменьшается, нарушая питание опухоли [13, 14].

Также снижение концентрации медиаторов воспа-ления в метастатическом очаге может происходить за счет блока белка Itc (из семейства Tec), участвую-щего в активации Т-лимфоцитов [15] (рис. 3).

### Заключение

Проведение ПТТ у больных ПКР с костными мета-стазами позволяет снизить болевой синдром, обусловлен-ный метастатическим поражением костной ткани, в ряде случаев уменьшить запланированный объем оперативного вмешательства на метастатическом очаге. Возможность проведения органосохраняющих операций позволяет сохранить функцию в пораженном костном сегменте, а также улучшает качество жизни таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Ex-ternal validation and comparison with oth-er models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consor-tium prognostic model: a population based study. *Lancet Oncology* 2013;14(2):141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
- 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 radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Chandrasekar T., Klaassen Z., Goldberg H. et al. Metastatic renal cell carcinoma: Pat-terns and predictors of metastases – a con-temporary population-based series. *Urol Oncol* 2017;35(11):661.e7–14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.06.060.
- Широкорад В.И., Кострицкий С.В., Заборовский Н.С., Пташников Д.А. Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоноч-ник. *Онкоурология* 2017;13(2):43–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-43-48. [Shirokorad V.I., Kostrikskii S.V., Za-боровskiy N.S., Ptashnikov D.A. Com-bined treatment of metastatic renal cell carcinoma in spine. *Onkourologiya = Can-cer Urology* 2017;13(2):43–8. (In Russ.)].
- Kumar R., Crouthamel M.C., Romin-ger D.H. et al. Myelosuppression and ki-nase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer* 2009;101(10):1717–23. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605366.
- Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Калпин-ский А.С. Неоадьювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2015;11(2):23–33. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-23-33. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Kal-pinsky A.S. Neoadjuvant targeted therapy in patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(2):23–33. (In Russ.)].
- Subbiah V., Chuang H.H., Gambhire D., Kairemo K. Defining clinical response cri-teria and early response criteria for preci-sion oncology: current state-of-the-art and future perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2017;7(1):10. DOI: 10.3390/diagnos-tics7010010.
- Hamaoka T., Madewell J.E., Podoloff D.A. et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942–53. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.181.
- Costelloe C.M., Chuang H.H., Madewell J.E., Ueno N.T. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010;1:80–92. DOI: 10.7150/jca.1.80.
- Kalra S., Verma J., Atkinson B.J. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and bone metastases in the targeted therapy era. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(3):363–70. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.010.
- Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17(6). DOI: 10.3390/ijms17060987.
- de Groot A.F., Appelman-Dijkstra N.M., van der Burg S.H., Kroep J.R. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in ma-lignant solid tumors – a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18–28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.010.
- Spirina L.V., Usynin E.A., Yurmazov Z.A. et al. Effect of targeted therapy with pazo-panib on expression levels of transcription, growth factors and components of AKT/ m-TOR signaling pathway in patients with renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18(11):2977–83. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.11.2977.
- Спирина Л.В., Усынин Е.А., Конда-кова И.В. и др. Влияние таргетной терапии на содержание транскрипци-онных, ростовых факторов, протеин-киназы TOR и активности внутри-клеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. *Бюллетень экспериментальной биоло-гии и медицины* 2015;(12):768–72. [Spi-rina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V. et al. Effect of targeted therapy on the content of transcription and growth fac-tors, protein kinase TOR, and activity of intracellular proteases in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Bul-leten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2015;(12):768–72. (In Russ.)].
- Lucchesi M., Lanzetta G., Antonuzzo A. et al. Developing drugs in cancer-related bone pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;119:66–74. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2017.08.005.

**Вклад авторов**

З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.В. Спирина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Усынин, Е.М. Слонимская: разработка дизайна исследования;

И.И. Анисеня, А.В. Богоутдинова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.V. Spirina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

E.A. Usynin, E.M. Slonimskaya: developing the research design;

I.I. Anisenya, A.V. Bogoutdinova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

З.А. Юрмазов/Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>

Н.А. Лушникова/N.A. Lushnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0101>

Л.В. Спирина/L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Е.А. Усынин/E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

Е.М. Слонимская/E.M. Slonimskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>

И.И. Анисеня/I.I. Anisenya: <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>

А.В. Богоутдинова/A.V. Bogoutdinova: <https://orcid.org/0000-0001-6309-2000>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 27.05.2019. Принята к публикации: 25.06.2019.

Article received: 27.05.2019. Accepted for publication: 25.06.2019.