

Д.А. Плассеева¹, А.И. Коновалов², Ж.А. Старцева², С.Г. Афанасьев²**ТЕРМОРАДИОХИМИОТЕРАПИЯ
В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**¹ Томский областной онкологический диспансер, Томск² Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Дина Александровна Плассеева, e-mail: dinaplaskeeva@icloud.com

РЕФЕРАТ

Актуальность: В настоящее время лечение рака прямой кишки требует мультидисциплинарного подхода. Так, комбинированный метод лечения, включающий химиолучевую терапию и хирургический этап, надежно зарекомендовал себя. Однако желаемые результаты, позволяющие значительно повысить показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, до сих пор не достигнуты. Использование радиомодификаторов позволяет усилить лучевое воздействие без увеличения суммарной очаговой дозы. Одним из универсальных радиомодификаторов является локальная гипертермия.

Цель: Разработать способ терморadioхимиотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки и оценить его эффективность.

Материал и методы: В основу настоящей работы положен анализ результатов лечения 141 пациента с морфологически подтвержденным местнораспространенным дистальным раком прямой кишки. В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на 2 группы. При комбинированном лечении 75 пациентов первым этапом выполнялась химиолучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией (ЛГ). При лечении 66 больных локальная гипертермия не использовалась.

Результаты: Представлены отдаленные результаты комплексного лечения больных с самостоятельным курсом химиолучевой/термохимиолучевой терапии (группы динамического наблюдения) и после хирургического лечения. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе с самостоятельным курсом терморadioхимиотерапии (ТРХТ) составила 96,7 %, в группе ХЛТ – 79,3 % ($p=0,024$). Отмечено достоверное увеличение трехлетней безрецидивной выживаемости – 93,3 % против 76,7 % в контроле ($p=0,041$). Среди пациентов которым вторым этапом проводилось хирургическое лечение, исследование одногодичной безрецидивной выживаемости не выявило статистической значимости. Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов ТРХТ в сравнении с группой ХЛТ – 96,2 % против 86,0 % ($p=0,038$). Проведена оценка эффективности терморadioхимиотерапии у больных данной категории. Переносимость лечения у всех пациентов удовлетворительная. Среди всех лучевых реакций, наиболее часто наблюдались явления лучевого эпидермита I–II ст. в проекции полей облучения. Острые лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение последующих этапов лечения. Лечение всем пациентам ($n=141$) реализовано в полном объеме.

Ключевые слова: рак прямой кишки, комбинированное лечение, хирургия, локальная гипертермия, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Плассеева Д.А., Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г. Терморadioхимиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 77–81. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

D.A. Plaskeeva¹, A.I. Konovalov², Zh.A. Startseva², S.G. Afanasyev²**Thermoradiochemotherapy in the Combined Treatment of Rectal Cancer**¹ Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia² Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: D.A. Plaskeeva, e-mail: dinaplaskeeva@icloud.com

ABSTRACT

Currently, the treatment of rectal cancer requires a multidisciplinary approach. So the combined method of treatment, including chemoradiotherapy and the surgical stage, has proven itself reliably. However, the desired results that significantly increase the rates of relapse-free and metastatic survival have not yet been achieved. The use of radio modifiers makes it possible to enhance radiation exposure without increasing the total focal dose. One of the universal radio modifiers is local hyperthermia.

Purpose: To develop a method of thermoradiochemotherapy in the combined treatment of distal rectal cancer and evaluate its effectiveness.

Material and methods: This work is based on the analysis of the results of treatment of 141 patients with morphologically confirmed locally advanced distal rectal cancer. In accordance with the objectives of the study, all patients were divided into 2 groups. In the combined treatment of 75 patients, the first stage was performed chemoradiotherapy (CLT) in combination with local hyperthermia (LH). Local hyperthermia was not used in the treatment of 66 patients.

Results: Long-term results of complex treatment of patients with an independent course of chemoradiotherapy/thermochemoradiotherapy (dynamic observation group) and after surgical treatment are presented. One – year relapse-free survival in the group with an independent course of TRHT was 96.7 %, in the CLT group – 79.3 % ($p=0.024$). There was a significant increase in three – year relapse-free survival – 93.3 % versus 76.7 % in the control ($p=0.041$). Among patients who underwent surgical treatment at the second stage, the study of one-year relapse-free survival did not reveal statistical significance. Three – year relapse-free survival in patients with TRHT compared with the CLT group was 96.2 % versus 86.0 % ($p=0.038$). The effectiveness of thermoradiochemotherapy in patients of this category was evaluated. The tolerability of treatment in all patients is satisfactory. Among all radiation reactions, the most frequently observed phenomena of radiation epidermitis I–II art. in the projection of irradiation fields (Table 1). Acute radiation reactions were reversible and did not have a negative effect on the subsequent stages of treatment. Treatment for all patients ($n=141$) was implemented in full.

Keywords: rectal cancer, combined treatment, surgery, local hyperthermia, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Plaskееva DA, Kononov AI, Startseva ZhA, Afanasyev SG. Thermoradiochemotherapy in the Combined Treatment of Rectal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):77–81. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

Введение

На протяжении последних десятилетий рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в мировой структуре онкологической заболеваемости и смертности. Так, в Российской Федерации по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2021 году было зарегистрировано 25753 новых случаев РПК (121,1 на 100 тыс. населения). По данным Всемирной организации здравоохранения, мировой коэффициент смертности в 2021 г. составил 8,9 на 100 тыс. населения [1]. В Российской Федерации в 2021 году летальность на первом году с момента установления диагноза достигла 19,2 % [2]. Несмотря на доступность и совершенствование диагностических методик, популяризацию скрининга РПК, у более чем 49 % пациентов регистрируется распространенный опухолевый процесс III–IV стадии [2].

В настоящее время мультидисциплинарный подход играет ключевую роль в утвержденной стратегии лечения РПК. Архитектура комбинированного подхода складывается из основных компонентов, включающих химиолучевую терапию и последующее хирургическое лечение [3, 4]. Важнейшей задачей в лечении РПК видится не только достижение удовлетворительных онкологических результатов, но и сохранение уровня качества жизни больного после завершения этапов лечения. Особое внимание заострено на лечении опухолей ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки (дистальных опухолей). Зачастую радикальное лечение при дистальном РПК даже при комбинированном подходе невозможно без сфинктеросохраняющей операции с формированием постоянной колостомы.

Желаемые результаты лечения, позволяющие значительно повысить показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, до сих пор не достигнуты. Это стимулирует исследователей к поиску методов усиления местного воздействия ионизирующего излучения, с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосохранения и функционально щадящего лечения. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем значительно возрастает риск развития лучевых реакций и изменений тканей, что в свою очередь повышает риск возникновения послеоперационных осложнений.

К настоящему времени в мировой практике накоплен значительный опыт использования локальной гипертермии (ЛГ) – физического радиомодификатора, позволяющего повысить оксигенацию пула гипоксических клеток опухоли, перевести клетки в радиочувствительные фазы клеточного цикла, подавить репарацию сублетальных постлучевых повреждений ДНК в опухолевых клетках [5]. Воздействие на данные механизмы позволяет значительно повысить эффективность лучевой терапии, не прибегая при этом к увеличению суммарной очаговой дозы, тем самым избегая негативных последствий, связанных с лучевыми повреждениями тканей.

На сегодняшний день сложной и до конца нерешенной задачей является адекватный отбор больных и определение четких показаний для проведения терморадикотерапии (ТРТ) и терморадикотерапии (ТРХТ) [6–8]. В настоящее время отсутствует алгоритм назначения гипертермии пациентам с РПК, основанный на анализе значимых клинико-морфологических факторов

и критериев. Кроме того, важной задачей остается поиск оптимальных методик планирования и реализации лучевой терапии в сочетании с ЛГ.

Все эти и другие вопросы встали в центре проведенного исследования, целью которого явилась разработка способа терморадикотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки и оценка его эффективности.

Материал и методы

В основу настоящей работы положен анализ результатов лечения 141 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного рака прямой кишки. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TMN (6-ая редакция). Обследование и лечение пациентов проводилось на базе онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2016 по 2021 гг.

В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на две группы (рис. 1). Формирование сравниваемых групп осуществлялось после комплексного обследования. Объем инструментального обследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ включал эндоскопическое исследование прямой кишки, МРТ органов малого таза, КТ и УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки, РЭА периферической крови. В комбинированном лечении пациентов I группы ($n=75$) проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией (ЛГ). В лечении больных II группы ($n=66$) ЛГ не использовалась. Сравниваемые группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим параметрам (размеры и локализация опухолевого очага, форма роста, степень дифференцировки опухоли).



Рис. 1. Схема комбинированного лечения местнораспространенного дистального рака прямой кишки

Fig. 1. Scheme of combined treatment of locally advanced distal rectal cancer

Первым этапом комбинированного лечения, всем пациентам, вошедшим в исследование ($n=141$), лучевая терапия выполнялась на аппарате Theratron Equinox с энергией гамма-излучения 1,25 МэВ методом четырехполь-

ного статистического облучения в режимах мультифракционирования и стандартного фракционирования дозы до суммарной дозы 52,0–54,0 Гр. С целью радиосенсибилизации проводилась химиотерапия капецитабином в дозе $825 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в сут с интервалом 12 ч в дни проведения лучевой терапии.

Для гипертермии использовался аппарат Celsius TCS с электромагнитным полем частотой 13,56 МГц. Сеанс локальной гипертермии проводился непосредственно перед облучением с интервалом между воздействиями от 10 до 30 мин. Нагрев опухоли осуществлялся в течение 60 мин. Учитывая возможность развития термотолерантности опухолевой ткани, сеансы локальной гипертермии проводились не чаще 3 раз в нед, при общем числе 8 за курс.

Результаты

Для оценки переносимости изучаемых методик использовалась шкала выраженности лучевых реакций RTOG/EORTC (1995 г.). Частота развития ранних лучевых реакций в группах ТРХТ и ХЛТ была сопоставима – 36 и 31,8 % ($p=0,721$). Среди всех лучевых реакций наиболее часто наблюдались явления лучевого дерматита I–II ст. в проекции полей облучения (табл. 1). Острые лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение последующих этапов лечения. Лечение всем пациентам ($n=141$) реализовано в полном объеме.

Таблица 1

Частота возникновения ранних лучевых реакций
Frequency of occurrence of early radiation reactions

Вид лучевых реакций \ Группа	ТРХТ $n = 75$	ХЛТ $n = 66$	p
Эпидермит I степени	11 (14,7 %)	15 (22,7 %)	0,218
Эпидермит II степени	13 (17,3 %)	8 (12,1 %)	0,386
Эпидермит III степени	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
Лучевой ректит II–III степени	10 (13,3 %)	8 (12,1 %)	0,830
Лучевой цистит II–III степени	9 (12,0 %)	7 (10,6 %)	0,795

Через 6–8 нед пациентам проводился контрольный осмотр и определение дальнейшей тактики лечения. Тщательный анализ данных позволил дать объективную оценку эффективности проведенного комбинированного лечения. Так, по данным колоноскопии оценивалась динамика показателей расстояния дистального полюса опухоли от Z- линии и протяженности опухолевого процесса, изменение объема экзофитного компонента опухоли. Обязательным этапом было выполнение МРТ органов малого таза. Данный метод лучевой диагностики позволял провести оценку ответа опухоли на проведенное лечение по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) от 2009 г.

Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения показала, что в исследуемой группе ТРХТ у 22 (29,3 %) пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, частичная регрессия была зарегистрирована у 48 больных (64,0 %), стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 5 пациентов (6,6 %). В контрольной группе ХЛТ полная клиническая регрессия была зарегистрирована у 14 (21,2 %) больных, частичная регрессия наблюдалась у 38 (57,6 %) пациентов, стабилизация отмечена у 14 (21,2 %). Таким образом, частота объективного клинического ответа (включающего полную и клиническую регрессию опухоли) в группе ТРХТ была достоверно выше в сравнении с ХЛТ – 93,3 % против 78,8 % соответственно ($p<0,05$), (табл. 2).

Таблица 2

Непосредственная эффективность лечения пациентов
Immediate effectiveness of patient treatment

Показатель	ТРХТ ($n=75$)	ХЛТ ($n=66$)	p
Полная регрессия ($n=36$)	22 (29,3 %)	14 (21,2 %)	0,032
Частичная регрессия ($n=86$)	48 (64,0 %)	38 (57,6 %)	0,048
Стабилизация ($n=19$)	5 (6,6 %)	14 (21,2 %)	0,019
Прогрессия ($n=0$)	–	–	–

По данным гистологического исследования, у 22 (29,3 %) пациентов группы ТРХТ был достигнут лечебный патоморфоз IV степени. III степень терапевтического патоморфоза составила 45,3 %, II степень – 18,7 %, I степень – 6,6 %. Данные показатели значимо превосходят результаты в группе ХЛТ (табл. 3).

Таблица 3

Результаты морфологического исследования
терапевтического патоморфоза

Results of morphological study of therapeutic pathomorphosis

Степень патоморфоза	ТРХТ ($n=75$)	ХЛТ ($n=66$)	p
I ($n=19$)	5 (6,7 %)	14 (21,2 %)	0,024
II ($n=31$)	14 (18,7 %)	17 (27,8 %)	0,037
III ($n=55$)	34 (45,3 %)	21 (31,8 %)	0,034
IV ($n=36$)	22 (29,3 %)	14 (21,2 %)	0,042

Пациенты с полной регрессией опухоли вошли в группы динамического наблюдения. Первый год после завершения лечения контрольные осмотры проводились на базе НИИ онкологии ТНИМЦ с периодичностью один раз в 3 мес, второй год раз в 3–6 мес и далее раз в год.

На втором этапе комбинированного лечения было прослежено влияние неoadъювантной терапии на объем хирургического вмешательства. Так, при первичном обследовании брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) была показана 38 (50,7 %) больным из группы ТРХТ и 28 (42,3 %) из группы ХЛТ. При повторном обследовании после реализации эффекта от проведенной терапии, показания сохранились лишь у 11 (14,7 %) и 15 (22,7 %) человек из групп ТРХТ и ХЛТ соответственно. При анализе, достоверное расширение показаний к органосохранным операциям получено в группе ТРХТ – 36 %, в сравнении с 19,6 % ХЛТ ($p=0,021$), (рис. 2, 3).

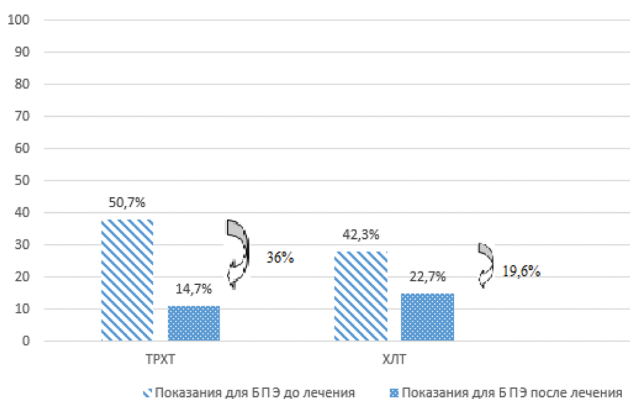


Рис. 2. Показания для брюшно-промежностной экстирпации
Fig. 2. Indications for abdominal-perineal extirpation

В качестве отдаленных результатов изучались одно-, двух-, трехлетняя безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость, рассчитанные по методу Каплана–Майера. Проводился отдельный анализ показателей для пациентов с самостоятельным курсом

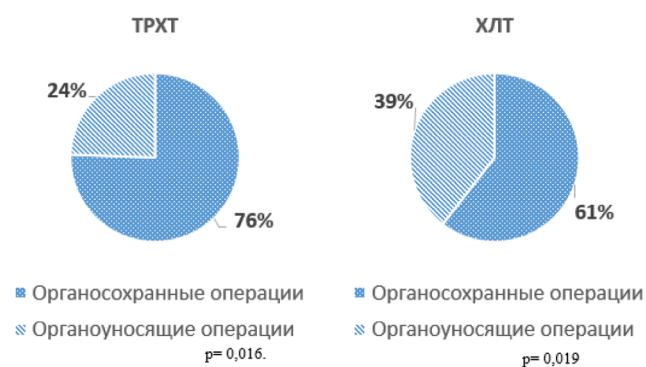


Рис. 3. Виды хирургических вмешательств
Fig. 3. Types of surgical interventions

химиолучевой/термохимиолучевой терапии (группы динамического наблюдения) и после хирургического лечения. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе с самостоятельным курсом ТРХТ составила 96,7 %, в группе ХЛТ – 79,3 % ($p=0,024$). Отмечено достоверное увеличение трехлетней безрецидивной выживаемости – 93,3 % против 76,7 % в контроле ($p=0,041$). Среди пациентов, которым вторым этапом проводилось хирургическое лечение, исследование одногодичной безрецидивной выживаемости не выявило статистической значимости – у пациентов ТРХТ – 97,8 % и 94,7 % у пациентов ХЛТ соответственно ($p=0,391$). Тогда как анализ трехлетнего периода наблюдения в данной группе показал достоверное преобладание безрецидивной выживаемости у пациентов ТРХТ в сравнении с группой ХЛТ – 96,2 % против 86,0 % ($p=0,038$) (рис. 4).

Анализ общей и безметастатической выживаемости показал отсутствие статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами ($p>0,05$).

Выводы

Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием программы терморadioхимиотерапии обладает хорошей переносимостью без значимого влияния на проведение дальнейших этапов лечения и течение послеоперационного периода. Использование предложенного метода достоверно повышает частоту объективного клинического ответа и патоморфоза III–IV степени. Наличие указанных преимуществ в ряде случаев позволяет достигать полной регрессии опухоли без использования хирургического лечения. При сравнении показаний к проведению хирургического этапа, ТРХТ позволяет расширить возможности выполнения сфинктеросохраняющих операций, что в свою очередь оказывает значимое влияние на качество жизни пациентов. Применение терморadioхимиотерапии позволяет значительно снизить частоту развития локорегионарных рецидивов и существенно улучшить показатели безрецидивной выживаемости как у пациентов после самостоятельной терморadioхимиотерапии, так и у больных прошедших хирургическое лечение вторым этапом.

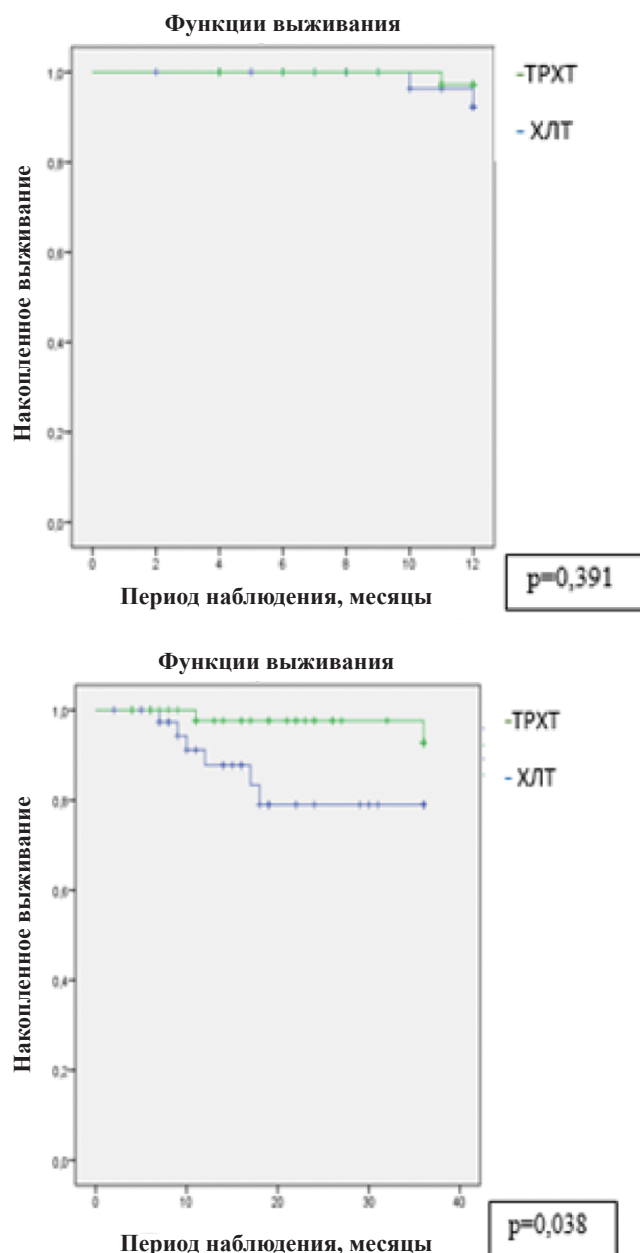


Рис. 4. Показатели одногодичной и трехлетней безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов

Fig. 4. Indicators of one-year and three-year relapse – free survival in operated patients

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN 978-92-4-002705-3.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им.П.А. Герцена, 2022. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2022 (In Russ.).]
3. Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморadioтерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор) // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т.17, № 2. С. 89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94. Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu. Thermoradiotherapy in Combined Modality Treatment for Rectal Cancer (Literature Review). *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;2:89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94 (In Russ.).]
4. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В. Ткачев С.И. Алиев В.В. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неoadъювантной термохимиолучевой терапии // Онкологическая колопроктология. 2014. № 3. С. 23–28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V. Tkachev S.I. Aliyev V.V., et al. Combination Neoadjuvant Thermochemical Therapy in Patients with Rectal Cancer. *Oncological Coloproctology*. 2014;3:23–28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28 (In Russ.).]
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. V.68, No. 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
6. Glimelius B. The Swedish Approach // *Comprehensive Rectal Cancer Care* / Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 335–353. doi:10.1007/978-3-319-98902-0_19.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach // *Comprehensive Rectal Cancer Care* / Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 365–403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_21.
8. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V.18, No. 3. P. 573. doi: 10.3390/ijms18030573.

REFERENCES

1. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN 978-92-4-002705-3.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2022 (In Russ.).]
3. Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu. Thermoradiotherapy in Combined Modality Treatment for Rectal Cancer (Literature Review). *Sibirskiy Onkologicheskij Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;2:89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94 (In Russ.).]
4. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V. Tkachev S.I. Aliyev V.V., et al. Combination Neoadjuvant Thermochemical Therapy in Patients with Rectal Cancer. *Oncological Coloproctology*. 2014;3:23–28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28 (In Russ.).]
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68;6:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
6. Glimelius B. The Swedish Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 335–353. doi:10.1007/978-3-319-98902-0_19.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach. *Comprehensive Rectal Cancer Care*. Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 365–403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_21.
8. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18;3:573. doi: 10.3390/ijms18030573.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Старцева Ж.А.: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Афанасьев С.Г.: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Плассеева Д.А.: анализ и интерпретация результатов работы, написание текста, сбор клинического материала; Коновалов А.И.: разработка концепции и дизайна исследования, коррекция содержания статьи.

Поступила: 20.04.2023. **Принята к публикации:** 27.05.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Startseva Zh.A.: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article; Afanasyev S.G.: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article; Plasseeva D.A.: analysis and interpretation of the results of the work, writing the text, collecting clinical material; Kononov A.I.: development of the concept and design of the study, correction of the content of the article.

Article received: 20.04.2023. **Accepted for publication:** 27.05.2023.