

Опыт лапароскопического стадирования местно-распространенного рака шейки матки

Е.Г. Бежанова¹, И.В. Берлев^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Евгения Георгиевна Бежанова bezhani@bk.ru

Введение. Ежегодно в мире регистрируют около 528 тыс. новых случаев рака шейки матки (РШМ), а число умерших от него женщин составляет 266 тыс. В настоящее время благодаря развитию лапароскопической техники и минимизации интра- и послеоперационных осложнений появилась возможность точно определить стадию заболевания и индивидуализировать лечение больных местно-распространенным РШМ.

Цель исследования — определить роль лапароскопического стадирования в лечении местно-распространенного РШМ.

Материалы и методы. В исследование были включены 216 пациенток с РШМ IB2–IIIB стадий согласно классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics 2011 г. Основную группу составили 60 пациенток, которым перед проведением специализированного лечения выполняли лапароскопическое стадирование, по результатам которого проводили индивидуализацию лечения. В группы сравнения были включены пациентки, получившие комбинированное лечение ($n = 99$), и пациентки, подвергшиеся сочетанной химиолучевой терапии по радикальной программе ($n = 57$).

Результаты. Средняя длительность хирургического вмешательства составила $148,67 \pm 66,57$ мин, среднее число удаленных лимфатических узлов — $12,83 \pm 6,43$. При проведении лапароскопического стадирования изменение стадии заболевания отмечено в 34 (56,67 %) случаях (23 (38,33 %) случая увеличения и 11 (18,33 %) случаев уменьшения стадии заболевания). При оценке эффективности определения статуса лимфатических узлов при помощи магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования диагностическая точность составила 60,19 и 63,16 % соответственно.

Выводы. Лапароскопическое стадирование является эффективным и безопасным методом, позволяющим определить распространенность опухолевого процесса и стадию заболевания, что дает возможность индивидуализировать лечение больных местно-распространенным РШМ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, лапароскопическое стадирование, лапароскопия

Для цитирования: Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Опыт лапароскопического стадирования местно-распространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):71–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-71-77

Laparoscopic staging in locally advanced cervical cancer

E.G. Bezhanova¹, I.V. Berlev^{1, 2}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. Approximately 528 000 new cases and 266 000 deaths per year are attributed to cervical cancer (CC) worldwide. The implementation of laparoscopic techniques minimized intra- and postoperative complications and allowed precise identification the disease stage, which can be used to individualize the treatment of locally advanced CC.

Objective: to determine the role of laparoscopic staging in the treatment of locally advanced CC.

Materials and methods. The study included 216 patients with stage IB2–IIIB CC according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer (2011). The main group included 60 patients who underwent laparoscopic staging before treatment initiation; all participants in this group received individual treatment according to the results of laparoscopic staging. Comparison groups comprised patients receiving combined treatment ($n = 99$) and radical chemoradiotherapy ($n = 57$).

Results. Mean duration of surgery was 148.67 ± 66.57 min; mean number of lymph nodes removed was 12.83 ± 6.43 . After laparoscopic evaluation, the stage of the tumor was corrected in 34 (56.67 %) patients: in 23 cases (38.33 %) the tumor was preoperatively underestimated, in 11 cases (18.33 %) it was overestimated. The diagnostic accuracy of assessing the status of regional lymph nodes using magnetic resonance imaging and ultrasound examination was 60.19 % and 63.16 % respectively.

Conclusion. Laparoscopic staging is an effective and safe method to determine the stage and the extent of the tumor, which allows individualizing the treatment of locally advanced CC.

Key words: locally advanced cervical cancer, laparoscopic staging, laparoscopy

For citation: Bezhanova E.G., Berlev I.V. Laparoscopic staging in locally advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):71–7.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является 2-м наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием, уступая лишь раку эндометрия. Ежегодно в мире регистрируют около 528 тыс. новых случаев РШМ, а число умерших от него женщин составляет 266 тыс. [1]. Несмотря на внедрение в клиническую практику цитологического скрининга, более 50 % новых больных при первичном обращении имеют местно-распространенные формы заболевания. По данным канцер-регистра Российской Федерации, за последние 5 лет отмечен прирост абсолютного числа заболевших на 12,2 %, а число новых случаев РШМ в 2015 г. составило 16 439 [2].

В лечении местно-распространенных форм РШМ используют 3 метода: хирургический, лучевой, химиотерапевтический, а также их сочетание [3], однако даже в последнем случае 5-летняя выживаемость больных местно-распространенным РШМ не превышает 70 %, а при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов (ЛУ) едва достигает 43 % [4].

Несмотря на то что состояние регионарных ЛУ не учитывается в классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), метастатическое поражение ЛУ является одним из наиболее важных прогностических факторов у больных РШМ [5]. Риск лимфогенного метастазирования при IB стадии заболевания составляет 13,6–15,9 % и достигает 43 % при IIB стадии, при этом частота метастатического поражения парааортальных ЛУ составляет 7–25 % [6].

Определение состояния регионарных ЛУ на основании оценки их размеров и структуры проводят с помощью лучевых методов диагностики [7, 8]. Однако данные мировой литературы демонстрируют значительные расхождения в клиническом и патоморфологическом стадировании с тенденцией к занижению стадии от 13–32 % при IB стадии до 67 % при II–IV стадиях заболевания [9]. При этом диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении состояния ЛУ составляет 67–90 % [10]. Таким образом, существующие расхождения в интерпретации полученных результатов оказывают значительное влияние на выбор оптимальной тактики лечения больных [11].

В настоящее время благодаря развитию лапароскопической техники и минимизации интра- и послеоперационных осложнений появилась возможность точно определить стадию заболевания и индивидуализировать лечение больных местно-распространенным РШМ [12].

Цель исследования — определить возможности лапароскопического стадирования в планировании лечения больных с местно-распространенным РШМ.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили клинко-лабораторные данные 216 больных местно-распространенным РШМ, проходивших лечение в хирургическом онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2011 по 2017 г. В сравнительном аспекте изучены 3 группы больных. Основную группу составили 60 пациенток с РШМ IB2–IIIB стадий, которым в период с 2011 по 2017 г. перед планированием специализированного лечения было выполнено хирургическое стадирование с использованием лапароскопического доступа. Во 2-ю группу были включены 99 больных, в период с 2011 по 2015 г. получивших комбинированное лечение, включавшее неоадьювантную химиолучевую терапию (ХЛТ) в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 20–30 Гр на малый таз, с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² поверхности тела), радикальную гистерэктомию с использованием лапаротомного доступа и адьювантную лучевую терапию (ЛТ) в РОД 2 Гр до СОД 10–14 Гр на малый таз. Третью группу составили 57 пациенток, которым был проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе, включавший дистанционную ЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СОД 30 Гр на точку А и СОД 50 Гр на точку В) и внутриполостную ЛТ в режиме фракционирования (РОД 7 Гр на точку А 1 раз в неделю до СОД 35 Гр).

Критериями включения в исследование являлись впервые выявленный морфологически подтвержденный РШМ IB2–IIIB стадий (метастатический вариант) согласно классификации FIGO 2011 г. и общее состояние больной, оцененное на 0–1 балл по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Критериями исключения из исследования являлись наличие отдаленных метастазов (за исключением метастазов в парааортальных ЛУ) и наличие в анамнезе и на момент включения в исследование первично-множественных злокачественных образований.

До начала лечения с целью определения распространенности опухолевого процесса больным проводили обследование, включавшее МРТ органов малого таза с контрастным усилением, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, цистоскопию и колоноскопию.

Средний возраст больных составил $46,56 \pm 10,99$ года, медиана возраста — 46 лет. Все 3 группы пациенток были статистически сопоставимы по возрасту ($p < 0,05$). Стадирование РШМ проводили согласно системе TNM 7-го пересмотра (2009). Пациенток с РШМ IB2 стадии было 19 (8,80 %), IIA стадии — 5 (2,31 %), IIB стадии — 100 (46,29 %), IIIB стадии — 92 (42,60 %).

Гистологически в большинстве случаев (196 (90,74 %)) опухоль была представлена плоскоклеточным РШМ; аденокарцинома шейки матки была диагностирована у 20 (9,26 %) пациенток. Распределение пациенток в группах в зависимости от гистологической структуры опухоли не выявило статистических различий ($p > 0,05$).

Лапароскопическое стадирование выполняли с помощью хирургического комплекса Endoscope (Karl Storz, Германия). Для коагуляции тканей использовали биполярный зажим и рабочий инструмент Harmonic Ace ультразвукового скальпеля Harmonic Generator 300 (Ethicon, США). Все хирургические вмешательства проводили под эндотрахеальным наркозом. Лапароцентез осуществляли иглой Вереща в окологупочной области. После инсуффляции углекислого газа до интраабдоминального давления 12–14 мм рт. ст. параумбиликально устанавливали троакар диаметром 10 мм для оптической системы, а также 3 дополнительных троакара диаметром 5 мм над лобком, в правой и левой подвздошной областях.

После проведения ревизии органов брюшной полости и малого таза начинали этап тазовой лимфодиссекции. Коагулировали и рассекали круглые связки матки, задний и передний листок широкой маточной связки (рис. 1), широко раскрывали забрюшинное пространство вдоль сосудов.

Латеральными границами лимфодиссекции являлись поясничная мышца и бедренно-половой нерв, медиальными — пупочная артерия и мочеточник, проксимальными — огибающая вена и узел Клоке, дистальными — бифуркация общей подвздошной артерии, наружные и внутренние подвздошные сосуды. Клетчатку с заключенными в нее ЛУ удаляли единым блоком,



Рис. 1. Коагуляция круглой связки матки и переднего листка широкой маточной связки

Fig. 1. Coagulation of the round ligament of the uterus and anterior layer of the broad ligament of the uterus

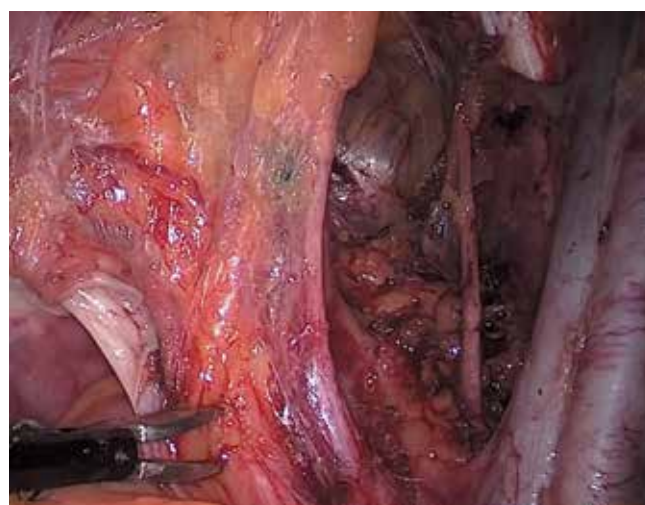


Рис. 2. Тазовые сосуды после лимфаденэктомии

Fig. 2. Pelvic vessels after lymphadenectomy

погружали в endobag и абластично удаляли из брюшной полости через троакарное отверстие (рис. 2).

У 9 пациенток в связи с метастатическим изменением тазовых ЛУ объем лимфодиссекции был дополнен удалением парааортальных, аортокавальных и паракавальных ЛУ до уровня почечных сосудов.

После лапароскопического стадирования и получения результатов гистологического исследования удаленных ЛУ определяли стратегию лечения пациенток.

Результаты

Тазовая лимфаденэктомия выполнена 60 (85 %) пациенткам. Средняя длительность хирургического вмешательства составила $148,67 \pm 66,57$ (30–350) мин,

среднее число удаленных ЛУ — $12,83 \pm 6,43$ (медиана — 11,5). У 22 (36,7 %) пациенток выявлены избыточная масса тела и ожирение I–II степеней, однако при статистическом анализе корреляции продолжительности хирургического вмешательства с индексом массы тела статистических различий выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке интраоперационных осложнений не было зарегистрировано ни одного случая ранения крупных сосудов.

Наиболее частыми осложнениями, наблюдаемыми в послеоперационном периоде, были лимфатические кисты и отеки нижних конечностей. Лимфатические кисты развились у 30 (50 %) пациенток и в большинстве случаев характеризовались бессимптомным течением, однако в 1 случае произошло инфицирование кисты, что на 17-е сутки послеоперационного периода потребовало повторного хирургического вмешательства — ее иссечения и дренирования.

При хирургическом стадировании изменение стадии заболевания отмечено в 34 (56,67 %) случаях (23 (38,33 %) случая увеличения и 11 (18,33 %) случаев уменьшения стадии заболевания).

Изменения стадий заболевания после проведенного лапароскопического стадирования представлены в табл. 1.

Изменение стадии заболевания способствовало смене тактики ведения и индивидуализации лечения больных: 51 (85 %) пациентке проведен курс сочетанной ХЛТ по радикальной программе, в 9 (15 %) случаях было выполнено комбинированное лечение.

У 8 (13,33 %) пациенток с РШМ IB2 стадии с потенциально операбельной опухолью произошло увеличение стадии заболевания (в 6 (10 %) случаях до IIIA стадии, в 2 (3,33 %) — до IVB стадии), что способствовало отказу от проведения комбинированного лечения и началу сочетанной ХЛТ. При этом в 3 случаях после окончания сочетанной ХЛТ проводили адъювантную ХТ, а в 2 случаях в связи с вторичными изменениями в парааортальных ЛУ выполнены расширение полей

облучения до парааортальной зоны и проведение адъювантной ХТ.

В 8 (13,33 %) случаях в связи с метастатическим поражением тазовых ЛУ и наличием конгломерата вторично измененных ЛУ после окончания сочетанной ХЛТ проводили адъювантную ХТ.

В группе пациенток, где произошло уменьшение стадии заболевания с IIIA на IIB и IB2, двум (9,09 %) пациенткам проведено комбинированное лечение.

В 9 (15 %) случаях проведение неoadъювантной ХЛТ не позволило добиться резектабельности опухоли, что обусловило отказ от комбинированного лечения.

С учетом клинической оценки состояния тазовых ЛУ и результатов гистологического исследования выполнен расчет чувствительности и специфичности выполненных МРТ и УЗИ. Чувствительность МРТ и УЗИ составила 44,74 и 52,63 %, специфичность — 68,57 и 70,18 %, диагностическая точность — 60,19 и 63,16 % соответственно.

Медиана срока наблюдения за пациентками составила 23 мес. За время наблюдения рецидивы заболевания зарегистрированы в 16 (26,67 %) случаях. У 6 (29,63 %) пациенток через $12,33 \pm 8,80$ мес возник локорегионарный рецидив, причем во всех случаях прогрессирования заболевания в тазовых и/или парааортальных ЛУ имелись морфологически подтвержденные метастазы. В 2 (13,33 %) случаях зафиксировано прогрессирование заболевания в области первичной опухоли и парааортальных ЛУ на фоне проводимой сочетанной ХЛТ. В 3 (26,67 %) случаях через $15,33 \pm 7,77$ мес после окончания лечения возникли отдаленные метастазы. Сочетание локорегионарного рецидива и отдаленных метастазов зарегистрировано в 4 (26,67 %) случаях через $8,00 \pm 6,97$ мес после окончания лечения.

При статистическом анализе рецидивов в 3 исследуемых группах выявлена тенденция к увеличению частоты рецидивов в группе сочетанной ХЛТ, $p = 0,09$ (табл. 2).

Таблица 1. Изменения стадии заболевания, отмеченные после лапароскопического стадирования ($n = 34$)

Table 1. Reassessment of tumor stage after laparoscopic staging ($n = 34$)

Клиническая стадия по классификации TNM TNM stage	Стадия по классификации TNM после хирургического стадирования TNM stage after surgical staging	Число случаев, n/% Number of cases, n/%
T1b2N0M0	T1b2N1M0(M1)*	8/23,54
T2bN0M0	T2bN1M0(M1)*	15/25,00
T1b2N1M0	T1b2N0M0	8/13,33
T2bN1M0	T2bN0M0	3/5,00

*M1 — метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов.

*M1 — metastasis to para-aortic lymph nodes.

Таблица 2. Частота рецидивов рака шейки матки в 3 исследуемых группах

Table 2. Frequency of cervical cancer relapses in 3 groups studied

Вид прогрессирования Type of progression	Основная группа (n = 60) Main group (n = 60)	Группа сочетанной химиолучевой терапии (n = 57) Chemoradiotherapy (n = 57)	Группа комбинированного лечения (n = 99) Combined treatment (n = 99)
Локорегионарный рецидив, n/% Locoregional relapse, n/%	7/43,75	10/50,00	11/57,89
Отдаленные метастазы, n/% Distant metastasis, n/%	3/18,75	8/40,00	7/36,84
Локорегионарный рецидив + отдаленные метастазы, n/% Locoregional relapse + distant metastasis, n/%	4/25,00	2/10,00	1/5,26
Всего, n/% Total, n/%	16/100	20/100*	19/100

* $p = 0,09$

При анализе частоты рецидивов в зависимости от степени дифференцировки, размера опухоли и статуса регионарных ЛУ статистически достоверные результаты получены во всех исследуемых группах, $p < 0,05$ (рис. 3).

При статистическом анализе отдаленных осложнений лечения в 3 группах получены достоверные различия. Основные осложнения лечения представлены на рис. 4.

При оценке общей и безрецидивной выживаемости медианы не достигнуты ни в одной группе и статистически достоверных различий получено не было ($p > 0,05$) (рис. 5, 6).

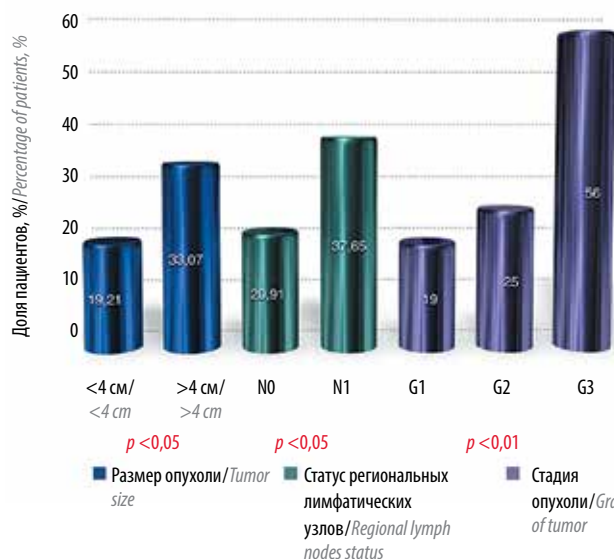


Рис. 3. Частота рецидивов рака шейки матки в группах в зависимости от размера и дифференцировки опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов

Fig. 3. The frequency of recurrence of cervical cancer in groups, depending on the size and differentiation of the tumor, the condition of regional lymph nodes

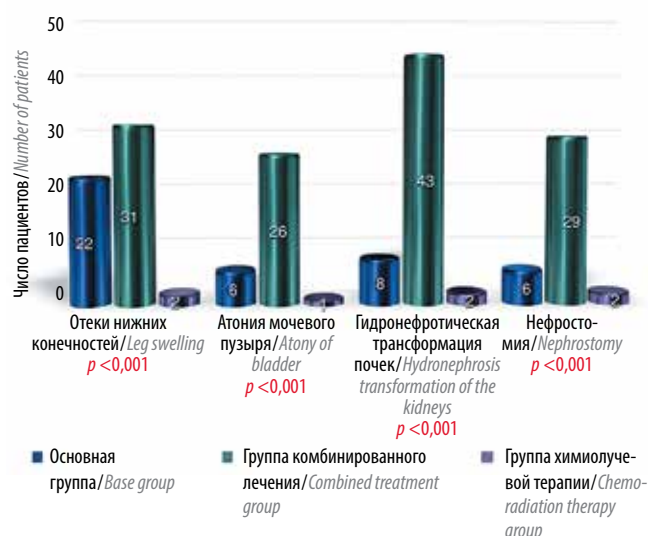


Рис. 4. Осложнения, связанные с лечением рака шейки матки, в исследуемых группах

Fig. 4. Complications associated with cervical cancer treatment in the groups studied

При анализе факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость, статистические различия получены для степени дифференцировки опухоли и статуса регионарных ЛУ (рис. 7, 8).

При оценке безрецидивной выживаемости больных исследуемых групп в зависимости от размеров опухоли получены статистические различия. Так, безрецидивный период у больных с опухолью размером <4 см составил 83 %, у больных с опухолью размером >4 см — 68 %, $p < 0,01$.

Выводы

Таким образом, метастатическое поражение регионарных ЛУ является независимым прогности-

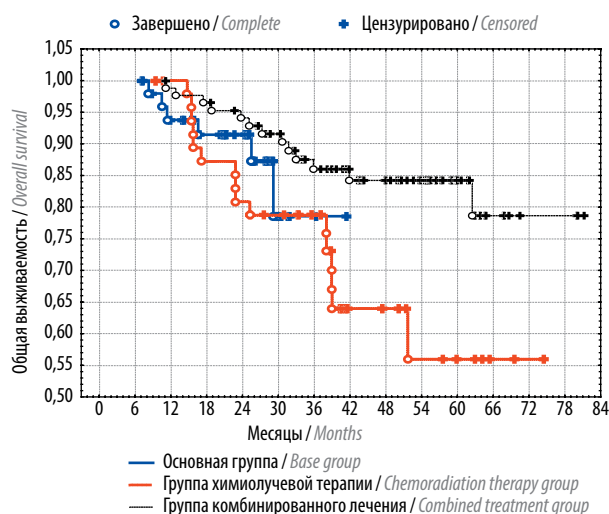


Рис. 5. Общая выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 5. Overall survival of patients in the groups studied

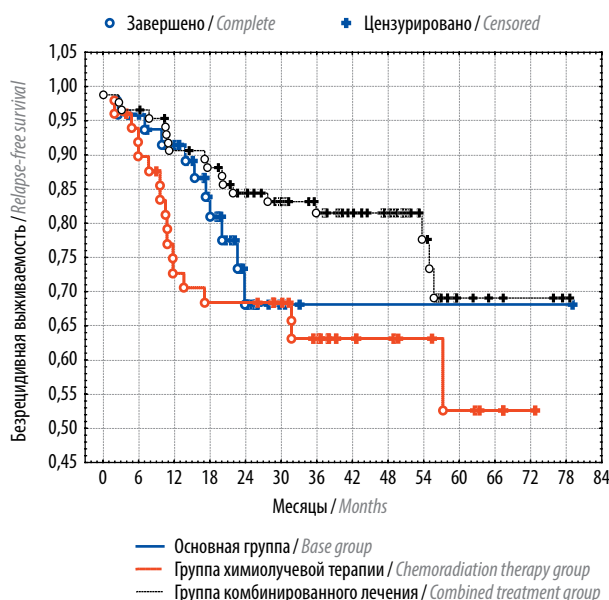


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных в исследуемых группах
Fig. 6. Relapse-free survival of patients in the groups studied

ческим фактором у больных РШМ, а лапароскопическое стадирование — безопасным и эффективным методом выявления этого поражения и, соответ-

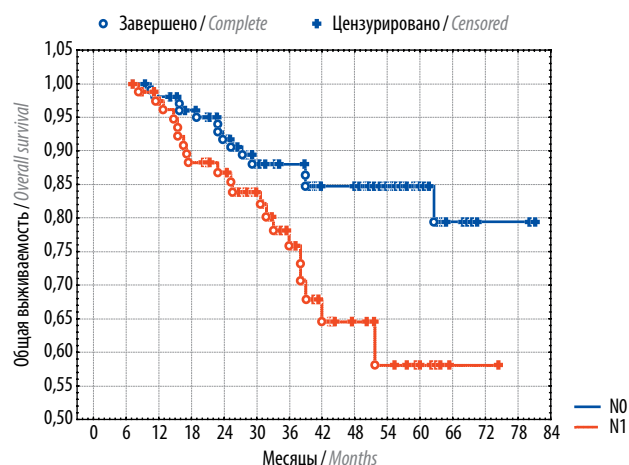


Рис. 7. Общая выживаемость больных в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов
Fig. 7. Overall survival depending on the status of regional lymph nodes

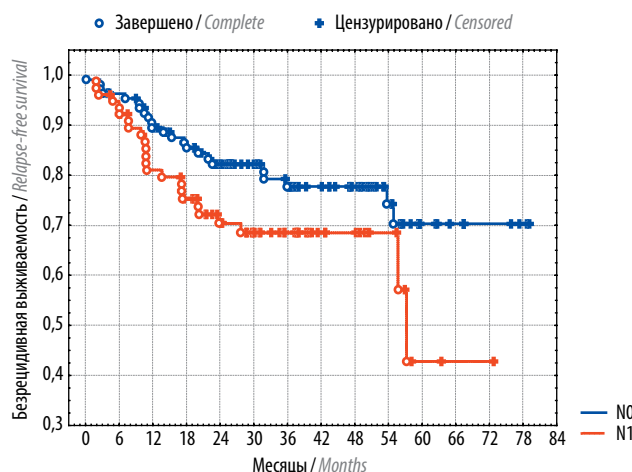


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов
Fig. 8. Relapse-free survival depending on the status of regional lymph nodes

венно, распространения опухолевого процесса. Проведение лапароскопического стадирования может быть рекомендовано больным местно-распространенным РШМ на этапе планирования лечения для дальнейшей индивидуализации тактики ведения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Globocan 2012 Cancer Factsheet. Available at: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.:

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2014. С. 13. [Malignant tumors in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2014. P. 13. (In Russ.)].

3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с. [Bokhman Ya.V. Gynecological oncology: a guideline. Leningrad: Meditsina, 1989. 464 p. (In Russ.)].
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.

5. Ditto A., Martinelli F., Lo Vullo S. et al. The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013;20(12):3948–54. DOI: 10.1245/s10434-013-3067-6.
6. Gien L.T., Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol* 2009;99(4):242–7. DOI: 10.1002/jso.21199.
7. Zhang W., Zhang J., Yang J. et al. The role of magnetic resonance imaging in pretreatment evaluation of early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(7):1292–98. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000169.
8. Трухачева Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А. и др. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ. *Сибирский онкологический журнал* 2015;2:64–70. [Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A. et al. Assessing the extent of cervical cancer using MRI. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;2:64–70. (In Russ.)].
9. Gouy S., Morice P., Narducci F. et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13(5):212–20. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70011-6.
10. Lu K., Guo H.M., Lu Y.J. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. *Nucl Med Commun* 2014;35:1204–11. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000198.
11. Downey K., Jafar M., Attygalle A.D. et al. Influencing surgical management in patients with carcinoma of the cervix using a T2 and ZOOM-diffusion-weighted endovaginal MRI technique. *Br J Cancer* 2013;109(3):615–22. DOI: 10.1038/bjc.2013.375.
12. Каргополова М.В., Максимов С.Я., Берлев И.В. и др. Хирургическое стадирование местно-распространенного рака шейки матки. *Современная онкология* 2013;15(2):31–5. [Kargopolova M.V., Maksimov S.Ya., Berlev I.V. et al. Surgical staging of locally advanced cervical cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2013;15(2):31–5. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, научная консультация, административная поддержка исследования;

Е.Г. Бежанова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

I.V. Berlev: developing the research design, article editing, scientific consultation, administrative support for research;

E.G. Bezhanova: developing the research design, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing of publications of the article's theme, article writing and editing.

ORCID авторов

И.В. Берлев: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

ORCID of authors

I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

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: 09.01.2018. **Принята к публикации:** 05.03.2018

Article received: 09.01.2018. **Accepted for publication:** 05.03.2018