Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска

Э.Н. Гасанов, Д.В. Чиненов, Г.Н. Акопян, Е.В. Шпоть, М.А. Кодзоков, П.И. Головня, А.А. Магомедов, Д.К. Караев, Я.Н. Чернов, Л.М. Рапопорт

Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1

Контакты: Эльмар Нариман оглы Гасанов elmar.gasanow2017@yandex.ru

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) низкого онкологического риска.

Материалы и методы. С ноября 2019 г. в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в протокол активного наблюдения включено 40 пациентов с РПЖ низкого онкологического риска. Всем пациентам каждые 3 мес проводили оценку уровня общего простатического специфического антигена, каждые 6 мес выполняли пальцевое ректальное исследование, каждые 12 мес – магнитно-резонансную томографию органов малого таза с внутривенным контрастированием. Подтверждающая биопсия предстательной железы выполнялась однократно, через 1 год наблюдения. Каждые полгода оценивали качество жизни пациентов с помощью опросников: качество жизни (SF-36), международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5), международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS), индекс оценки качества жизни у пациентов с РПЖ (EPIC-26).

Результаты. Двум (5 %) пациентам было проведено хирургическое лечение в связи с прогрессированием РПЖ. Один (2,5 %) пациент предпочел лечение в связи с онкотревожностью. Средние баллы по опроснику SF-36 на момент начала исследования составили: $63,2 \pm 11,5$ – по показателю «психологический компонент здоровья» и $57,1 \pm 9,8$ – по показателю «физический компонент здоровья». В настоящий момент оценка психологического и физического компонентов здоровья по SF-36 составляет соответственно $69,5 \pm 12,4$ и $66,3 \pm 8,9$ балла. Средний балл МИЭФ-5 на начальном этапе исследования составил $18,8 \pm 4,2$, в настоящий момент составляет $18,6 \pm 3,9$. На начальном этапе исследования средний показатель по шкале IPSS составил $9,1 \pm 2,1$ балла, в настоящий момент – $9,4 \pm 1,9$ балла. По опроснику EPIC-26 средний балл по всем критериям первоначально составил $56,1 \pm 5,1$, а к настоящему моменту увеличился до $68,2 \pm 4,6$.

Заключение. Первые результаты активного наблюдения за больными РПЖ низкого онкологического риска продемонстрировали, что данный подход позволяет избежать ненужного на данном этапе лечения пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, но при этом вовремя начать требуемое лечение в тех случаях, когда оно необходимо, сохранив высокое качество жизни пациентов.

Ключевые слова: активное наблюдение, качество жизни, рак предстательной железы, низкий онкологический риск

Для цитирования: Гасанов Э.Н., Чиненов Д.В., Акопян Г.Н. и др. Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(2):78–83. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83.

First results of active observation of patients with prostate cancer and low oncological risk

E.N. Gasanov, D.V. Chinenov, G.N. Akopyan, E.V. Shpot', M.A. Kodzokov, P.I. Golovnya, A.A. Magomedov, D.K. Karayev, Ya.N. Chernov, L.M. Rapoport

Institute of Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119992, Russia

Contacts: Elmar Nariman Ogly Gasanov elmar.gasanow2017@yandex.ru

The study objective is to improve results of treatment of patients with prostate cancer (PC) and low oncological risk. **Materials and methods.** Since November of 2019 at the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University 40 patients with PC and low oncological risk were included in the protocol of active observation. In all patients, the level of prostate-specific antigen was evaluated every 3 months, digital rectal examination was performed every 6 months, magnetic resonance tomography of the pelvis with intravenous contrast was performed every 12 months. Confirming biopsy of the prostate was performed once, 1 year after the beginning of observation. Every 6 months patients' quality of life was evaluated using the SF-36 (Short Form 36 Health Quality Survey), IIEF-5 (International Index of Erectile Function), IPSS (International Prostate Symptom Score), EPIC-26 (Expanded Prostate Cancer Index Composite) questionnaires.

Results. Two (5 %) patients underwent surgical treatment due to PC progression. One (2.5 %) patient preferred treatment due to oncological anxiety. Mean value per the SF-36 questionnaire at the beginning of the study was 63.2 ± 11.5 for psychological component of health and 57.1 ± 9.8 for physical component of health. At the moment, the assessment of the psychological and physical components of health according to SF-36 is 69.5 ± 12.4 and 66.3 ± 8.9 points, respectively. Mean IIEF-5 value at the beginning of the study was 18.8 ± 4.2 , currently it is 18.6 ± 3.9 . At the beginning of the study mean IPSS value was 9.1 ± 2.1 , currently it is 9.4 ± 1.9 . For the EPIC-26 questionnaire mean value for all criteria initially was 56.1 ± 5.1 , currently it is 68.2 ± 4.6 .

Conclusion. First results of active observation of patients with PC and low oncological risk demonstrated that this approach allows to avoid unnecessary treatment of patients who do not require immediate intervention and to start treatment on time in cases where it is required while preserving high quality of life for the patients.

Key words: active observation, quality of life, prostate cancer, low oncological risk

For citation: Gasanov E.N., Chinenov D.V., Akopyan G.N. et al. First results of active observation of patients with prostate cancer and low oncological risk. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(2):78–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является гетерогенным заболеванием, прогноз течения которого в первую очередь определяется стадией, степенью дифференцировки опухоли и уровнем простатического специфического антигена (ПСА). На основании изучения отдаленных онкологических результатов у разных категорий пациентов в 1998 г. A.V. D'Amico [1] была предложена классификация степеней онкологического риска, которая с небольшими изменениями используется и сейчас.

Пациенты с заболеванием низкого онкологического риска характеризуются благоприятным прогнозом вследствие медленного прогрессирования заболевания. Критериями низкого онкологического риска являются: стадия заболевания cT1–T2a, сумма баллов по шкале Глисона – 6, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл (10 мкг/л). Ряд исследований демонстрирует, что 10-летние показатели раковоспецифической выживаемости у таких пациентов не зависят от вида лечения и не ухудшаются даже при отсутствии лечения [2–4].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов [5], Американской ассоциации урологов [6] и Российского общества урологов [7] активное наблюдение – один из основных методов ведения больных низкого онкологического риска, который следует рассматривать для всех больных данной категории.

В настоящее время опубликованы результаты изучения не только 5-летней, но также 10- и 15-летней раковоспецифической и общей выживаемости больных РПЖ низкого риска, находящихся на активном наблюдении [8, 9].

Даже в течение 15 лет наблюдения лишь около половины больных нуждаются в активном лечении. При этом раковоспецифическая выживаемость превышает 90 %, отдаленные метастазы практически не наблюдаются.

Следует отметить, что даже современные методы диагностики имеют определенную погрешность. Так, известно, что ПСА не является маркером, специфичным именно для рака. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ряде случаев наблюдается завышение или занижение стадии заболевания. Кроме того, даже в пределах одной группы онкологического риска пациенты могут иметь разный прогноз. В связи с этим проводятся работы по выявлению дополнительных прогностических факторов, в качестве которых предложены, например, номограммы на основании шкалы PI-RADS v. 2 [10], уровень тестостерона в крови [11], доля положительных биоптатов [12].

Несмотря на то что данная проблема изучается, в настоящее время не разработаны четкие критерии отбора пациентов для активного наблюдения, отсутствуют надежные предикторы прогрессирования заболевания и стандартизированные протоколы проведения активного наблюдения [13–15].

В Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в ноябре 2019 г. было начато проспективное исследование по сравнительной оценке качества жизни больных РПЖ низкого онкологического риска после радикальной простатэктомии и при активном наблюдении. В данной работе будут представлены первые результаты активного наблюдения за больными РПЖ низкого онкологического риска.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных РПЖ с низким онкологическим риском.

Материалы и методы

С ноября 2019 г. в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в протокол активного наблюдения включено 40 пациентов с РПЖ низкого онкологического риска. Всем пациентам каждые 3 мес проводили оценку уровня общего ПСА, каждые 6 мес выполняли пальцевое ректальное исследование, каждые 12 мес — МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. Подтверждающая биопсия предстательной железы выполнялась однократно, через 1 год наблюдения. Каждые полгода оценивали качество жизни пациентов с помощью опросника качества жизни (Short Form 36 Health Quality Survey, SF-36), международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), международной шкалы симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score, IPSS), индекса оценки качества жизни у пациентов с РПЖ (Expanded Prostate Cancer Index Composite, EPIC-26).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 16.10.2019 и выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003.

Результаты

В исследование были включены пациенты, подходящие по критериям низкого онкологического риска РПЖ (исходные показатели пациентов представлены в табл. 1), т. е. допустимым являлся уровень общего ПСА крови до 10 нг/мл, однако средний уровень общего ПСА в группе пациентов составил $6,98 \pm 2,92$ нг/мл. При включении пациентов в исследование максимально допустимым было число пораженных столбиков при биопсии предстательной железы — 33 %, средний процент поражения биоптатов в группе пациентов составил $27,2 \pm 3,2$. У 29 пациентов РПЖ был выявлен с помощью стандартной трансректальной биопсии предстательной железы, у 11 — с помощью фьюжн-биопсии. Также принималась во внимание динамика роста уровня ПСА. Средний прирост общего ПСА крови среди всех пациентов за период наблюдения составил $1,29 \pm 0,31$ нг/мл. Помимо этого, проводилась оценка качества жизни пациентов, находящихся на активном наблюдении. Средние баллы по опроснику SF-36 на момент начала исследования составили $63,2 \pm 11,5$ — по показателю «психологический компонент здоровья» и $57,1 \pm 9,8$ — по показателю «физический компонент здоровья», что соответствует очень хорошей субъективной оценке как физического, так и эмоционального

Таблица 1. Показатели пациентов на начальном этапе исследования
Table 1. Characteristics of patients at the initial stage of the study

Показатель Characteristics	Среднее значение в группе (n = 40) The average value in the group (n = 40)
Возраст, лет Age, years	$62,3 \pm 5,2$
ПСА, нг/мл PSA, ng/ml	$6,98 \pm 2,92$
Индекс Чарлсона Charlson Index	$2,1 \pm 0,6$
Группа по ISUP ISUP group	1
Процент поражения биоптатов, % Percentage of biopsy lesion, %	$27,2 \pm 3,2$
SF-36, баллы: SF-36, points:	
— физический компонент — physical health	$57,1 \pm 9,8$
— психологический компонент — mental health	$63,2 \pm 11,5$
МИЭФ-5, баллы IIEF-5, points	$18,8 \pm 4,2$
IPSS, баллы IPSS, points	$9,1 \pm 2,1$
EPIC-26, баллы EPIC-26, points	$56,0 \pm 5,1$

Примечание. ПСА — простатический специфический антиген; SF-36 — оценка по опроснику качества жизни; МИЭФ-5 — международный индекс эректильной функции; IPSS — международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; EPIC-26 — индекс оценки качества жизни у пациентов с раком предстательной железы.

Note. PSA — prostate specific antigen; SF-36 — Short Form 36 Health Quality Survey; IIEF — International Index of Erectile Function; IPSS — International Prostate Symptom Score; IIEF-5 — International Index of Erectile Function; EPIC-26 — Expanded Prostate Cancer Index Composite.

состояния. В процессе наблюдения отмечалось повышение баллов по опросникам, и в настоящий момент оценка психологического и физического компонентов здоровья по SF-36 составляет соответственно $69,5 \pm 12,4$ и $66,3 \pm 8,9$ балла (табл. 2).

Средний балл по опроснику МИЭФ-5 на начальном этапе исследования составил $18,8 \pm 4,2$, в настоящий момент — $18,6 \pm 3,9$. При оценке качества мочеиспускания на начальном этапе средний показатель по шкале IPSS составил $9,1 \pm 2,1$ балла, в настоящий момент — $9,4 \pm 2,5$ балла, что отражает удовлетворительное качество мочеиспускания пациентов, находящихся на активном наблюдении. По опроснику EPIC-26, с помощью которого оцениваются такие показатели, как недержание мочи, функция кишечника, половая и гормональные функции, первоначально средний балл по всем критериям составил $56,0 \pm 5,1$,

Таблица 2. Динамика показателей по опроснику SF-36 у исследуемых пациентов

Table 2. Dynamics of indicators according to the SF-36 questionnaire in the studied patients

№ No	Шкалы опросника SF-36 Scales of the SF-36 questionnaire	В начале исследования, баллы At the beginning of the study, points	В настоящий момент, баллы Currently, points
1	Физический компонент здоровья Physical health	57,1 ± 9,8	66,3 ± 8,9
1.1	Физическое функционирование Physical functioning	51,3 ± 6,7	60,0 ± 7,2
1.2	Физическая боль Bodily pain	53,6 ± 9,1	57,3 ± 8,8
1.3	Роль физического функционирования, обусловленное физическим состоянием Role physical	64,9 ± 5,1	68,3 ± 8,7
1.4	Общее состояние здоровья General health	58,3 ± 7,2	70,1 ± 5,2
2	Психологический компонент здоровья Mental health	63,2 ± 11,5	69,5 ± 12,4
2.1	Жизненная активность Vitality	67,3 ± 7,1	73,2 ± 8,1
2.2	Социальное функционирование Social functioning	64,6 ± 9,4	69,1 ± 7,3
2.3	Роль эмоционального функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием Role emotional	61,1 ± 8,2	67,1 ± 6,9
2.4	Психическое здоровье Mental health	59,7 ± 12,2	68,5 ± 10,3

в настоящий момент средний балл составляет $68,0 \pm 4,6$, что указывает на улучшение субъективной оценки как психоэмоционального, так и физического состояния (см. рисунок). Данный фактор, возможно, связан с тем, что первоначально онкологический диагноз воспринимался пациентами более болезненно, чем в настоящий момент, а также с тем, что они чувствовали себя комфортно, находясь на активном наблюдении, и им было легче принять свой диагноз.

Стоит учесть, что из всей выборки лишь 2 (5 %) пациентам было проведено активное лечение в связи с прогрессированием РПЖ и 1 (2,5 %) пациент предпочел активное лечение в связи с онкотревожностью (ему была выполнена низкодозная брахитерапия). У 1 из пациентов с прогрессированием РПЖ было отмечено повышение уровня общего ПСА крови в 2 раза через 1 год наблюдения, а также выявлены дополнительные очаги в одной доле предстательной железы при контрольном МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. У 2-го пациента были выявлены дополнительные подозрительные участки при пальцевом ректальном исследовании через полгода активного наблюдения, была выполнена биопсия предстательной железы — объем поражения увеличился с 21 до 55 %. Обоим пациентам с прогрессированием РПЖ была выполнена роботическая простатэктомия. Ни у одного из них в послеоперационном гистологическом материале не было отмечено увеличения

Изменение показателей по опросникам в процессе активного наблюдения (средние значения в группе): IPSS — международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы; МИЭФ-5 — международный индекс эректильной функции; EPIC-26 — индекс оценки качества жизни у пациентов с раком предстательной железы; SF-36 (ФКЗ) — физический компонент здоровья по опроснику качества жизни; SF-36 (ПКЗ) — психологический компонент здоровья по опроснику качества жизни
Changes in indicators for questionnaires during active observation (average values in the group): IPSS — International Prostate Symptom Score; IIEF-5 — International Index of Erectile Function; EPIC-26 — Expanded Prostate Cancer Index Composite; SF-36 (PH) — Physical Health according to the Short Form 36 Health Quality Survey; SF-36 (MH) — Mental Health according to the Short Form 36 Health Quality Survey

суммы баллов по Глиссону, онкологический процесс не выходил за пределы капсулы предстательной железы.

Обсуждение

В наиболее цитируемых научных публикациях преобладает точка зрения, что активное наблюдение позволяет пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, сохранить высокое качество жизни, избежав ненужного лечения, но при этом вовремя начать требуемое лечение в тех случаях, когда оно необходимо [16]. Аналогичные результаты демонстрирует и наше исследование при стандартном статистическом анализе.

Мы рассматриваем активное наблюдение как возможную альтернативу радикальным вариантам лечения РПЖ с низким риском, прежде всего — как способ предотвращения избыточного лечения. Появляются новые данные, демонстрирующие долгосрочную безопасность

активного наблюдения как стратегии лечения онкологических заболеваний. Остаются нерешенными вопросы определения четких критериев, пороговых значений и наиболее эффективных типов диагностических вмешательств для отбора, мониторинга и реклассификации пациентов. На наш взгляд, по мере накопления данных высококачественных проспективных сравнительных исследований тактика активного наблюдения будет продолжать развиваться.

Заключение

Таким образом, первые результаты активного наблюдения за больными РПЖ низкого онкологического риска продемонстрировали, что данный подход позволяет избежать ненужного лечения пациентам, которым не требуется немедленное вмешательство, но при этом вовремя начать необходимое лечение в тех случаях, когда оно показано, сохранив высокое качество жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
2. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220.
3. Preston M.A., Feldman A.S., Coen J.J. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol* 2015;33(9):383.e9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.04.015.
4. Loeb S. Active Surveillance Offers Functional Advantages Without Impacting Survival for Low-risk Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;73(6):868–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.037.
5. EAU Guidelines: prostate cancer, 2019. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
6. Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E. et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2018;199(3):683–90.
7. Клинические рекомендации Российского общества урологов: рак предстательной железы, 2018. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. [Clinical recommendations of the Russian Society of Urologists: prostate cancer, 2018. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (In Russ.)].
8. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379–85. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
9. Klotz L., Vesprini D., Sethukavalan P. et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1192.
10. Wang H., Tai S., Zhang L. et al. A new predictor is comparable to the updated nomogram in predicting the intermediate- and high-risk prostate cancer but outperforms nomogram in reducing the overtreatment for the low-risk Pca. *Cancer Manag Res* 2019;11:3753–63. DOI: 10.2147/CMAR.S194258.
11. Ferro M., Lucarelli G., Bruzzese D. et al. Low serum total testosterone level as a predictor of upstaging and upgrading in low-risk prostate cancer patients meeting the inclusion criteria for active surveillance. *Oncotarget* 2017;8(11):18424–34. DOI: 10.18632/oncotarget.12906.
12. Antonelli A., Vismara Fugini A., Tardanico R. et al. The percentage of core involved by cancer is the best predictor of insignificant prostate cancer, according to an updated definition (tumor volume up to 2.5 cm3): analysis of a cohort of 210 consecutive patients with low-risk disease. *Urology* 2014;83(1):28–32. DOI: 10.1016/j.urology.2013.07.056.
13. Thomsen F.B., Brasso K., Klotz L.H. et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer — a systematic review. *J Surg Oncol* 2014;109(8):830–5. DOI: 10.1002/jso.23584.
14. Loeb S., Bruinsma S.M., Nicholson J. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015;67(4):619–26. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.010.
15. Ha Y.S., Yu J., Salmasi A.H. et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. *Urology* 2014;84(2):365–71. DOI: 10.1016/j.urology.2014.02.038.
16. Bruinsma S.M., Roobol M.J., Carroll P.R. et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017;14(5):312–22. DOI: 10.1038/nrurol.2017.26.

Вклад авторов

Э.Н. Гасанов: сбор основного объема статистических данных исследования, участие в написании всех разделов статьи;
Д.В. Чиненов, М.А. Кодзоков, Д.К. Караев: анализ клинических данных пациентов, участие в написании раздела о результатах и их обсуждении;
Г.Н. Акопян: участие в статистическом анализе данных, написании раздела о результатах, заключения к статье и формировании дизайна исследования;
Е.В. Шпотъ: формирование дизайна исследования, участие в статистическом анализе данных, написании раздела о результатах;
П.И. Головня, А.А. Магомедов: сбор статистических данных исследования;
Я.Н. Чернов: участие в формировании дизайна исследования, написании текста статьи;
Л.М. Рапопорт: общее руководство исследованием, участие в написании всех разделов статьи.

Authors' contributions

E.N. Gasanov: collecting the main volume of statistical data of the study, participating in the writing of all sections of the article;
D.V. Chinenov, M.A. Kodzokov, D.K. Karaev: analysis of clinical data of patients, participation in writing the section on the results and their discussion;
G.N. Nakobyan: participation in the statistical analysis of data, writing a section on the results, conclusion to the article, developing the research design;
E.V. Shpot': developing the research design, statistical analysis of data, writing a section about the results;
P.I. Golovnya, A.A. Magomedov: collecting statistical data of the study;
Ya.N. Chernov: participation in the developing the research design, in writing the text of the article;
L.M. Rapoport: general management of the research, participation in writing of all sections of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.Н. Гасанов / E.N. Gasanov: <https://orcid.org/0000-0002-5970-8703>
Д.В. Чиненов / D.V. Chinenov: <https://orcid.org/0000-0001-9056-9791>
Е.В. Шпотъ / E.V. Shpot': <https://orcid.org/0000-0003-1121-9430>
Я.Н. Чернов / Ya.N. Chernov: <https://orcid.org/0000-0001-8425-9017>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights. The study was approved by the local ethics committee of the I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov University). All patients signed informed consent to participate in the study.