

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ КОНТРАСТ-УСИЛЕННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Н. Шиманский, В.К. Пошатаев, Г.А. Денисова, С.В. Танышин, Г.Л. Кобяков, К.В. Шевченко, В.В. Карнаухов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Контакты: Владимир Кириллович Пошатаев glaser@list.ru

Введение. В хирургии глиом в настоящее время применяются различные методики, позволяющие проводить максимально возможную резекцию опухоли при сохранении хорошего или удовлетворительного функционального статуса пациентов. Среди прочих относительно малоиспользуемым является метод интраоперационной контраст-усиленной ультразвуковой визуализации (КУУЗВ) мозгового вещества.

Цель исследования – представление первого опыта применения КУУЗВ в хирургии опухолей головного мозга (больших полушарий и мозжечка), а также оценка перспективности методики в рутинном применении в нейрохирургическом стационаре.

Материалы и методы. Приводятся особенности метода, его преимущества перед рутинными ультразвуковыми исследованиями и ограничения, выявленные в ходе апробации методики у 5 пациентов с различными опухолями головного мозга.

Результаты. КУУЗВ в ряде случаев позволяет добиться интраоперационного выявления опухоли, схожего по чувствительности с магнитно-резонансной томографией. Это значительно облегчает как поиск новообразования, так и формирование оптимальной траектории его «катаки». В случае доброкачественных опухолей головного мозга ультразвуковое контрастирование опухоли отмечается не всегда, однако нередко помогает определить границы опухоли с большей точностью, чем рутинный ультразвуковой поиск.

Заключение. Применение КУУЗВ в хирургии опухолей головного мозга представляется перспективным направлением, его эффективность подтверждена пилотным исследованием, однако для полного изучения проблемы требуется большее количество наблюдений.

Ключевые слова: контраст-усиленный, интраоперационная навигация, ультразвуковая навигация, внутримозговая опухоль, опухоль мозга, хирургическое лечение

Для цитирования: Шиманский В.Н., Пошатаев В.К., Денисова Г.А. и др. Интраоперационная контраст-усиленная ультразвуковая навигация в хирургии внутримозговых опухолей головного мозга. Нейрохирургия 2023;25(2):20–7. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-20-27

Contrast-enhanced ultrasound navigation in glioma surgery

V.N. Shimansky, V.K. Poshataev, G.A. Denisova, S.V. Tanyashin, G.L. Kobayakov, K.V. Shevchenko, V.V. Karnaukhov

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Vladimir Kirillovich Poshataev glaser@list.ru

Introduction. In the surgery of gliomas, various techniques are currently being applied that allow the maximum resection of the tumor while maintaining a good or satisfactory functional status of the patients. A rare method is intraoperative contrast-enhanced ultrasound imaging (CEUI) of the brain substance.

Aim. To present the first experience of using contrast-enhanced ultrasound imaging CEUI in surgery of brain tumors (large hemispheres and cerebellum), as well as an assessment of the prospects of the technique in routine use in a neurosurgical hospital.

Materials and methods. The features of the application of the technique CEUI, its advantages over routine ultrasound studies and the limitations identified during testing of the technique in 5 patients with various brain tumors.

Results. In some cases, the CEUI allows for the intraoperative detection of a tumor, which is similar in sensitivity to magnetic resonance imaging. This greatly facilitates both the search for the neoplasm, and the formation of the optimal trajectory of surgery. In the case of benign brain tumors, ultrasound contrasting of the tumor is not always observed, but it often helps to determine the boards of the tumor with greater accuracy than the routine ultrasound search.

Conclusion. The use of CEUI in the surgery of brain tumors seems to be a promising direction. A pilot study has confirmed its effectiveness, but more cases are needed to fully study the problem.

Keywords: contrast-enhanced, intraoperative navigation, ultrasonic navigation, intracerebral tumor, brain tumor, surgical treatment

For citation: Shimansky V.N., Poshataev V.K., Denisova G.A. et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound navigation in surgery of intracerebral brain tumors. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(2):20–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-20-27

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение сочетания максимального объема резекции и сохранения структуры и функций нормального мозгового вещества — основные задачи хирургии опухолей головного мозга в настоящее время. Анализ публикаций последних лет показывает, что целью хирурга должно быть тотальное удаление опухоли. В случае с глиомами низкой степени злокачественности данный подход позволяет увеличить время как общей, так и безрецидивной выживаемости [1, 2]. У пациентов с глиомами высокой степени и метастатическим поражением головного мозга тотальное удаление является первым и важным этапом мультимодального лечения [1–6].

Визуальное интраоперационное определение границ тотального удаления представляется субъективным показателем, поскольку нередко в процессе оценки возникают неточности и ошибки. С целью минимизирования данных неточностей в хирургии глиом применяются метаболическая навигация, интраоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), ряд экспериментальных технологий (когерентная томография и пр.), а также ультразвуковая (УЗ) навигация.

К несомненному преимуществу метода УЗ-навигации относят возможность отображения степени резекции опухоли в «реальном времени» при относительной дешевизне и удобстве применения. Стоит отметить, что в отличие от прочих сфер онкологии УЗ-сканирование мозга с контрастным усилением в нейрохирургии используется практически единично. Применение контрастного вещества, представляющего собой наполненные сернистым гексафторидом микросферы, стабилизированные с помощью фосфолипидной оболочки, основано на получении эхо-ответа от данных сфер в сосудах мозга и паренхиме опухоли. Так как при введении контрастного вещества сферы (средний диаметр 5 μm) проходят капиллярное русло и не подвергаются экстравазации, появляется возможность оценить «паттерн» перфузии опухоли [4–6].

Цель работы — представление первого опыта применения контраст-усиленной ультразвуковой визуализации (КУУЗВ) в хирургии опухолей головного

мозга (больших полушарий и мозжечка), а также оценка перспективности методики в рутинном применении в нейрохирургическом стационаре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В работе отражен опыт применения КУУЗВ при удалении опухолей головного мозга у 5 пациентов (4 глиомы, 1 солитарный метастаз), находившихся на лечении в 2018 г. во ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В рамках данного пилотного исследования использовался УЗ-контраст 2-го поколения SonoVue (компания Bracco, Италия). Перед проведением исследования поисковая тема была одобрена на заседании этического комитета НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Всем пациентам до проведения хирургического вмешательства объяснены риски и возможные осложнения применения препарата, все они подписали добровольное информированное согласие и дали разрешение на применение УЗ-контраста.

В исследование вошли 4 мужчины и 1 женщина, медиана возраста составила 53 года. Клиническими проявлениями заболеваний были: пирамидная симптоматика, фокальные эпилептические припадки, стволовая и мозжечковая симптоматика (более подробная информация представлена в табл. 1).

Протокол применения препарата

В настоящее время нет стандартного протокола для проведения КУУЗВ при удалении опухолей головного мозга. Доза однократной инъекции SonoVue и суммарная доза препарата определены на основании данных зарубежных публикаций и рекомендаций производителя [3–5].

Вмешательство осуществлялось после проведения анестезиологического пособия по стандартному протоколу. После краниотомии согласно ориентирам на МРТ с контрастным усилением и данным интраоперационной безрамной навигации с поверхности твердой мозговой оболочки выполнялось первичное определение границ опухоли с помощью УЗ-сканера

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. Group characteristics

№ кли- нического примера Clinical example No.	Па- циент Patient	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Индекс по шкале Карновского (до операции) Karnofsky index (before surgery)	Тип опу- холи Tumor type	Сторона опухоли Lateralization	Локализация Location
1	К-ва K-va	Женский Female	58	60	Метастаз Metastasis	Левая Left	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere
2	К-ов K-ov	Мужской Male	56	70	Глиома Glioma		Височная доля Temporal lobe
3	П-ев P-ev	Мужской Male	23	80			Теменная доля Parietal lobe
4	Х-ов Kh-ov	Мужской Male	53	60			Лобно-теменная область Fronto-parietal region
5	С-ич S-ch	Мужской Male	33	90			Лобная доля Frontal lobe

Esaote Mylab Twice (Esaote S. p. A, Италия) линейным датчиком 3—13 МГц в режиме серой шкалы (В-режим) и режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Далее проводилось повторное определение границ и распространенности опухоли с внутривенным введением УЗ-контраста SonoVue (болюс 2,4 мл) и последующим введением физиологического раствора (болюс 10 мл) с использованием программы контрастного усиления. В ходе исследования фиксировались артериальная, капиллярная и венозные фазы контрастирования. Также оценивалось время, за которое достигалась максимальная визуализация опухоли по данным УЗ-исследования. Длительность наблюдения составляла от 35 до 150 с.

После удаления опухоли в пределах видимой зоны проводился промежуточный и финальный УЗ-контроль (с удалением ватников и гемостатиков из операционной раны и заполнением операционного ложа физиологическим раствором) в В-режиме, режиме ЦДК и режиме контрастного усиления с повторным введением SonoVue (2,4 мл) и физиологического раствора (10 мл). При повторном введении контраста для оценки резидуального объема опухоли, его васкуляризации и/или предложения к крупным кровеносным сосудам программа контрастного усиления использовалась дважды (клинические примеры 2, 3). Однако в период до 10—11 мин от момента введения циркулирующие в крови микросферы контраста улучшали визуализацию сосудов в стандартном режиме ЦДК (клинический пример 4). Оценка полученного изображения во всех случаях проводилась врачом УЗ-диагностики.

Побочных эффектов от введения препарата ни в одном из 5 случаев не отмечено.

Послеоперационный контроль

Все пациенты после операции наблюдались в палате пробуждения отделения реанимации и интенсивной терапии (протокол Fast Track). Четырем пациентам в раннем послеоперационном периоде выполнен КТ-контроль, 1 пациенту на 1-е сутки операции выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением (клинический пример 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные особенности накопления препарата, исходы хирургии и результаты морфологического исследования отражены в табл. 2.

Ниже приведены клинические примеры использования методики в хирургии внутримозговых опухолей.

Клинический пример 1

Пациентка К-ва, 58 лет. В течение 9 мес у пациентки развивались нарушения статики и походки, общемозговая симптоматика. При МРТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль левой гемисферы мозжечка. Пациентке выполнена операция по удалению опухоли (рис. 1).

Клинический пример 2

Пациент К-ов, 56 лет. В течение 5 мес у пациента отмечались прогрессирующие мнестические и эмоционально-личностные нарушения, а также эпилептические приступы. При МРТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль левой височной доли. Пациенту выполнена операция по удалению опухоли (рис. 2).

Клинический пример 3

Пациент П-ев, 23 года. Пациента примерно 4 года беспокоили эпилептические приступы. При МРТ головного

Таблица 2. Сводные данные по степени контрастирования опухоли и радикальности операции в зависимости от гистологического диагноза

Table 2. Tumor enhancement and subtype correlation

№ клинического примера Clinical example No.	Контрастирование Enhancement	Степень резекции Resection grade	Индекс по шкале Карновского (до операции) Karnofsky index (before surgery)	Результат морфологического исследования The result of a morphological study
1	Слабое Weak	Тотальное Total	80	Метастазы аденокарциномы Adenocarcenoma
2	Выраженное Intense	Близкое к тотальному Near total	80	Grade IV (глиобластома) (glioblastoma)
3	Умеренное Moderate	Тотальное Total	80	Grade II (ганглиogliома) (ganglioglioma)
4	Выраженное Intense	Тотальное Total	70	Grade IV (глиобластома) (glioblastoma)
5	Слабое Weak	Субтотальное Subtotal	90	Grade II (диффузная глиома) (diffuse glioma)

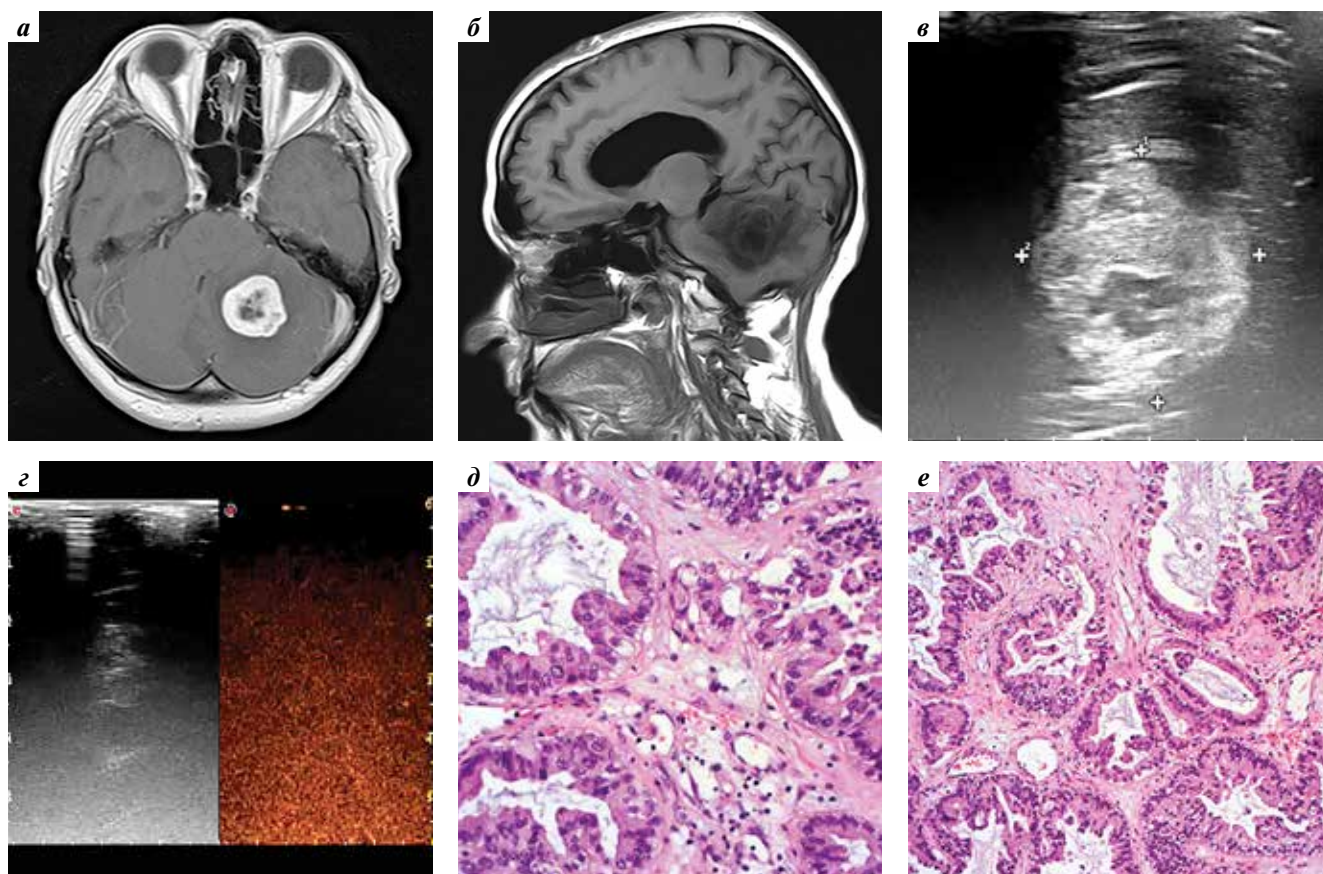


Рис. 1. Исследование головного мозга пациентки К-вой: а, б — на магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением в режиме T1 визуализируется опухоль левой гемисферы мозжечка ($29 \times 30 \times 30$ мм), интенсивно накапливающая контрастное вещество; в — при ультразвуковом сканировании на глубине 1,8 см от поверхности мозга определяется узел с четкими границами, гипоехогенными очагами в строме опухоли (B-режим); г — после введения контрастного вещества отмечается слабое контрастирование сосудистого рисунка в опухоли (артериальная фаза); д, е — результат гистологического исследования микропрепарата (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) — метастаз рака груди

Fig. 1. Examination of the brain of patient K-va: а, б — on magnetic resonance imaging with contrast enhancement in T1 mode, a tumor of the left hemisphere of the cerebellum ($29 \times 30 \times 30$ mm) is visualized, intensively accumulating contrast agent; в — during ultrasound scanning, a node with clear boundaries is determined at a depth of 1.8 cm from the surface of the brain, hypoechoic foci in the tumor stroma (B-mode); г — after the introduction of a contrast agent, there is a weak contrast of the vascular pattern in the tumor (arterial phase); д, е — the result of histological examination of the micropreparation (hematoxylin-eosin staining, $\times 100$) — breast cancer metastasis

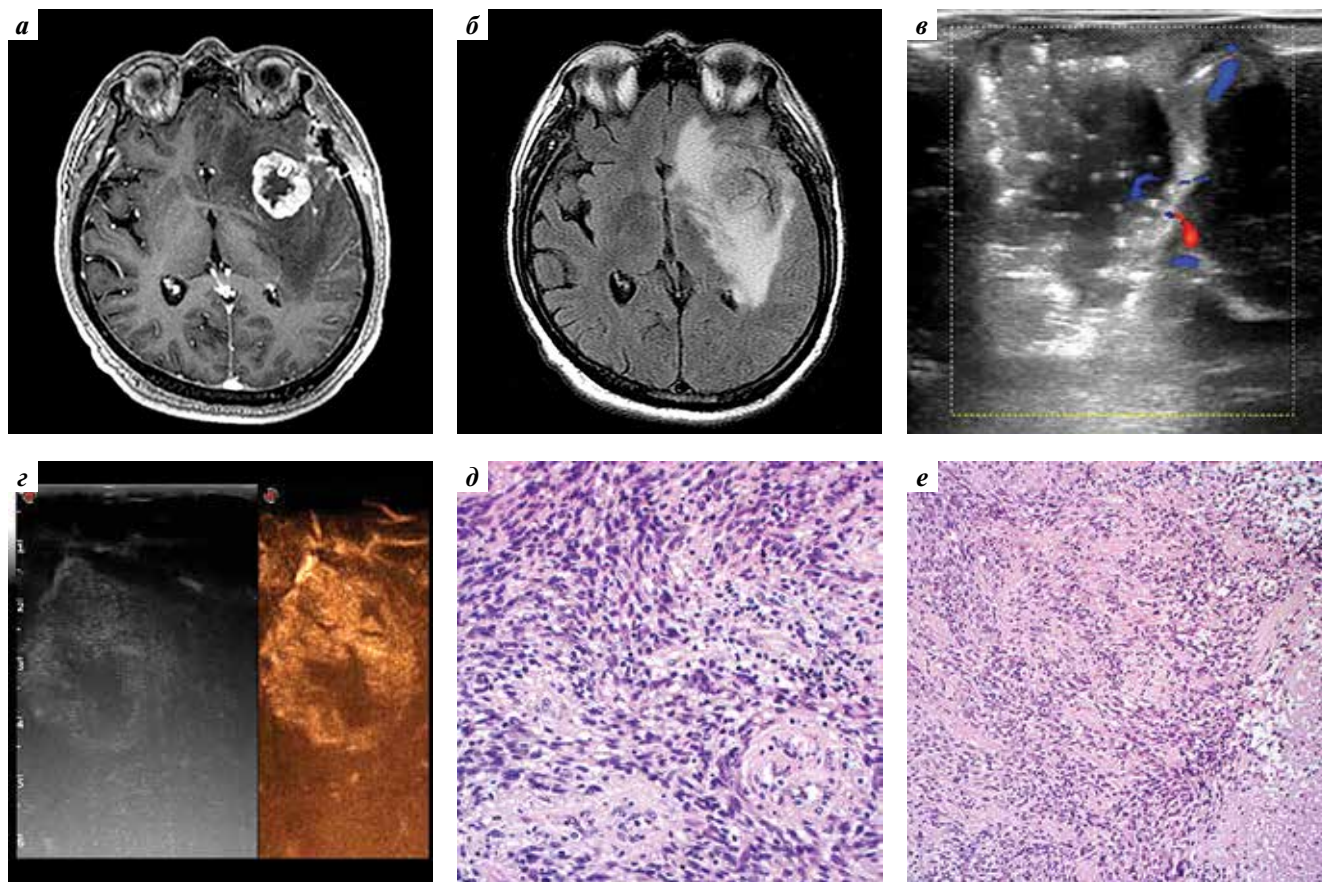


Рис. 2. Исследование головного мозга пациента К-ва: а — на магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением в режиме T1 перед операцией визуализируется опухоль левой височной доли, неоднородно накапливающая контрастное вещество, с признаками перифокального отека (б); в — при ультразвуковом сканировании в стандартном режиме визуализируются границы новообразования, прилегание кровеносных сосудов; г — при введении контрастного вещества отмечаются зоны различной степени контрастирования опухоли, питающие афференты и дренирующие вены (артериальная и капиллярная фазы); д, е — результат гистологического исследования микропрепарата (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (д), $\times 100$ (е)) — глиома grade IV

Fig. 2. Examination of the brain of patient K-va: a — on magnetic resonance imaging with contrast enhancement in T1 mode, a tumor of the left temporal lobe is visualized before surgery, inhomogeneously accumulating contrast material, with signs of perifocal edema (b); в — during ultrasound scanning in standard mode, the boundaries of the neoplasm, the diligence of blood vessels are visualized; г — with the introduction of a contrast agent, zones of varying degrees of tumor contrast are noted, feeding afferents and draining veins (arterial and capillary phases); д, е — the result of histological examination of the micropreparation (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$ (d), $\times 100$ (e)) — grade IV glioma

мозга выявлена внутримозговая кистозная опухоль левой теменной области. Пациенту выполнено оперативное вмешательство (рис. 3).

Клинический пример 4

Пациент Х-ов, 53 лет. Анамнез заболевания составил 5 мес, в течение которых отмечалось появление и нарастание сенсомоторной афазии и правостороннего гемипареза. При МРТ головного мозга выявлена внутримозговая опухоль левой лобной доли (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов проведенной работы выявлены следующие особенности применения КУЗЗВ: контрастирование позволяет определять границы, интенсивность васкуляризации и очаги деструкции внутри образования с большей по сравнению с бескон-

трастным исследованием точностью; опухоли высокой степени злокачественности контрастируются интенсивно, визуализируются питающие и шунтирующие сосуды как в паренхиме, так и по периферии опухоли; применение контраста позволяет интраоперационно оценить резидуальный фрагмент опухоли и его васкуляризацию; глиомы низкой степени злокачественности визуализируются двояко: с одной стороны отмечается слабое контрастирование солидного компонента, с другой — четко визуализируются границы опухоли.

Важное преимущество методики — это возможность визуализации крупных патологических сосудов опухоли и интактных корковых и магистральных сосудов мозга. При этом продолжительность оперативного вмешательства увеличивается незначительно (4–5 мин). К ограничениям использования методики можно отнести необходимость формирования относительно

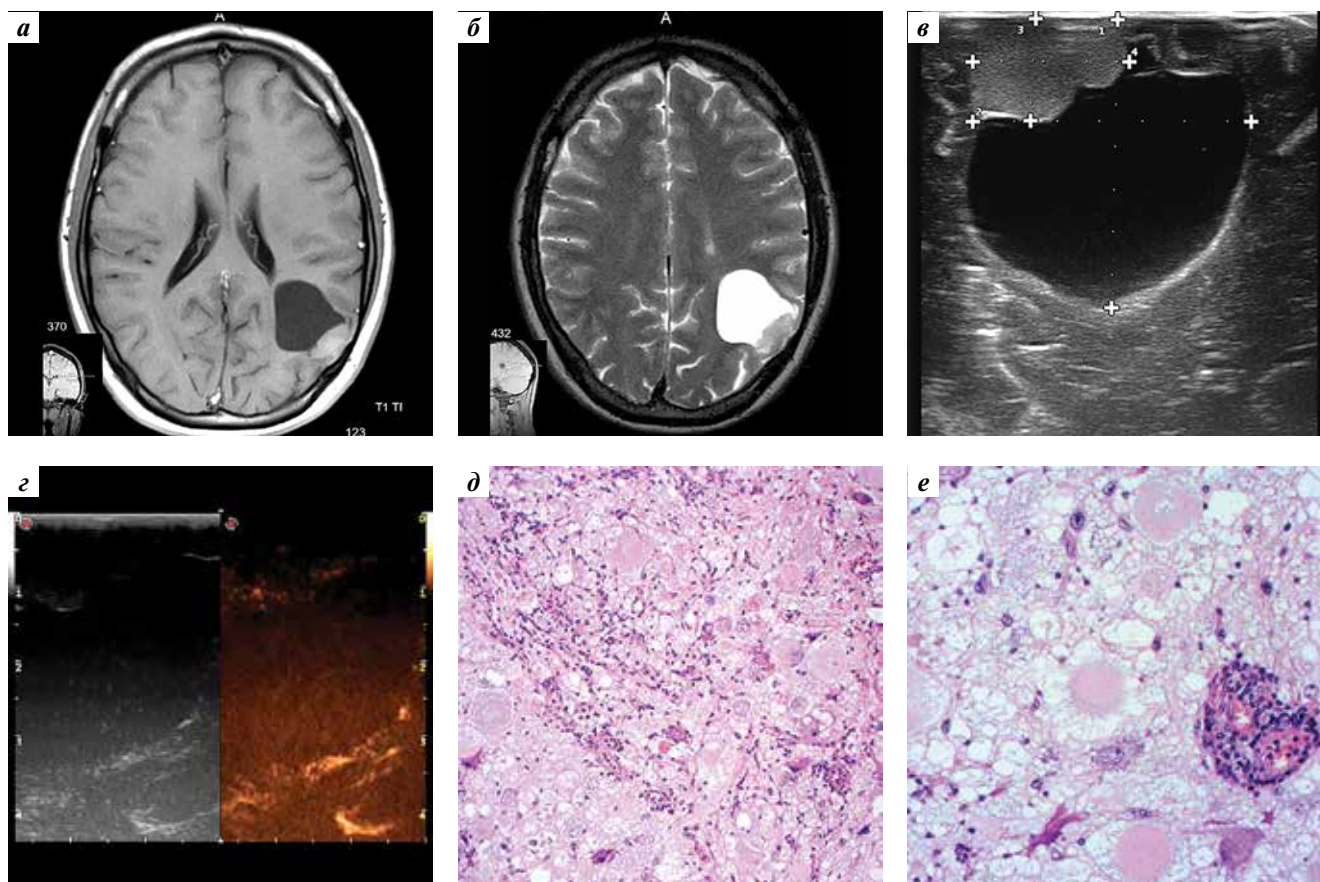


Рис. 3. Исследование головного мозга пациента П-ева: а — на магнитно-резонансных томограммах с контрастным усилением в режиме T1 визуализируется опухоль с кистозным и солидным компонентами размерами до $40 \times 37 \times 42$ мм; б — магнитно-резонансная томограмма в режиме T2; в — ультразвуковое исследование в стандартном режиме выявляет гетерогенное образование неправильной формы с гиперэхогенными границами, изоэхогенной и анэхогенной зонами на расстоянии 1 см от коры, при этом солидная его часть не дифференцируется от мозгового вещества; г — введение контрастного вещества подчеркивает кровоток в солидной части опухоли и прилежание ее нижнего полюса к сосудистым структурам (артериальная фаза); д, е — результат гистологического исследования микропрепарата (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (д), $\times 200$ (е)) — ганглиоглиома Grade II

Fig. 3. Examination of the patient's brain P-ev: a — on magnetic resonance imaging with contrast enhancement in T1 mode, a tumor with cystic and solid components up to $40 \times 37 \times 42$ mm in size is visualized; б — magnetic resonance imaging in T2 mode; в — ultrasound examination in standard mode reveals heterogeneous the formation of an irregular shape with hyperechoic boundaries, isoechoic and anechoic zones at a distance of 1 cm from the cortex, while a solid part of it does not differentiate from the medulla; г — the introduction of a contrast agent emphasizes the blood flow in the solid part of the tumor and the adherence of its lower pole to vascular structures (arterial phase); д, е — the result of histological examination of the micropreparation (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$ (д), $\times 200$ (е)) — Grade II ganglioglioma

большого трепанационного окна (4×4 см), что позволяет использовать линейный датчик с апертурой 40–50 мм. Модели миниатюрных интраоперационных линейных датчиков не поддерживают программу контрастного усиления.

При наличии нескольких (2 и более) образований и однократном введении ультразвукового контраста есть возможность оценить цикл «накопления — выведения» только у одного из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дополнение к существующим методам навигации КУУЗВ представляется перспективной вспомогательной методикой в хирургии опухолей головного мозга по параметрам эффективности, безопасности

и относительной дешевизны исследования. Сочетание разных модальностей ультразвукового сканера предоставляет информацию о границах опухоли и ее васкуляризации. Эти данные позволяют во время операции оценить степень эффективной резекции и избежать кровотечения из крупных питающих или отводящих сосудов. Малое количество наблюдений в статье обусловлено тем обстоятельством, что применение ультразвукового контраста не является рутинной процедурой в нейрохирургической практике (каждое вмешательство оформлялось по протоколу применения off-label), а сама работа выполнена в качестве пилотного исследования. Объективные ее ограничения являются основанием для дальнейшего детального и более объемного изучения проблемы.

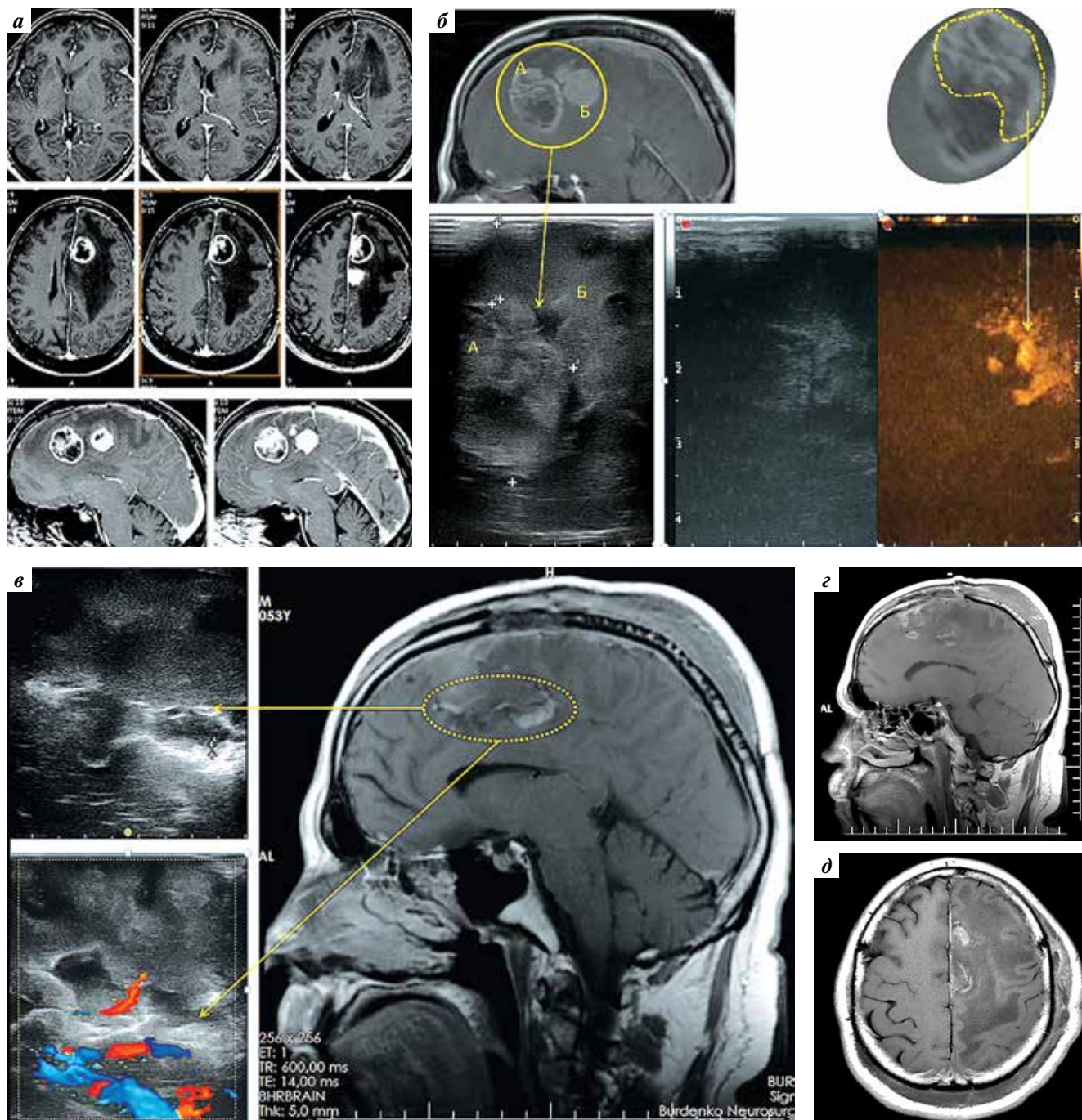


Рис. 4. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациента X-ва с мультифокальным поражением глубоких отделов левой лобной доли: а, б — на магнитно-резонансных томограммах (режим T1 с контрастным усилением) визуализируются 2 гетерогенных, преимущественно гиперэхогенных образования ($31 \times 29 \times 29$ мм и $19 \times 18 \times 19$ мм) с четкими границами (применение контрастного вещества позволяет оценить сосудистый рисунок в опухоли, отмечается его неоднородность в артериальной и капиллярной фазах); в — при интраоперационном контроле (цветовое доплеровское картирование) выявлено близкое к каудальному полюсу опухоли расположение перикаллезных артерий и вен, что послужило поводом для прекращения дальнейшего удаления опухоли, границы опухоли и форма ложа удаленной опухоли совпадают с данными послеоперационной МРТ; г, д — при контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением в сагиттальной и аксиальной проекциях отмечается близкое к тотальному удалению опухоли

Fig. 4. Magnetic resonance imaging (MRI) data of the brain of an X-v patient with a multifocal lesion of the deep parts of the left frontal lobe: а, б — magnetic resonance imaging (T1 mode with contrast enhancement) visualizes 2 heterogeneous, mainly hyperechoic formations ($31 \times 29 \times 29$ mm and $19 \times 18 \times 19$ mm) with clear boundaries (the use of a contrast agent makes it possible to assess the vascular pattern in the tumor, its heterogeneity in the arterial and capillary phases is noted); в — during intraoperative control (color Doppler mapping) the location of pericallosal arteries and veins close to the caudal pole of the tumor was revealed, which served as a reason for stopping further removal of the tumor, the boundaries of the tumor and the shape of the bed of the removed tumor coincide with the data of postoperative MRI; г, д — on the control MRI of the brain with contrast enhancement in sagittal and axial projections, close to total removal of the tumor is noted

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. von Herbay A., Westendorff J., Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients. *J Clin Ultrasound* 2010;38:1–9. DOI: 10.1002/jcu.20626
2. Mauri G., Porazzi E., Cova L. et al. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in liver percutaneous radiofrequency ablation: clinical impact and health technology assessment. *Insights Imaging* 2014;5:209–16. DOI: 10.1007/s13244-014-0315-7
3. Prada F., Bene M.D., Fornaro R. et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurg Focus* 2016;40(3):E7. DOI: 10.3171/2015.11.FOCUS15573
4. Prada F., Del Bene M., Mattei L. et al. Fusion imaging for intraoperative ultrasound-based navigation in neurosurgery. *J Ultrasound* 2014;17(3):243–51. DOI: 10.1007/s40477-014-0111-8
5. Prada F., Gennari A.G., Linville I.M. et al. Quantitative analysis of *in-vivo* microbubble distribution in the human brain. *Sci Rep* 2021;11(1):11797. DOI: 10.1038/s41598-021-91252-w
6. Torzilli G. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumors. *Eur J Radiol* 2004; Suppl. 51:25–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2004.03.025

Вклад авторов

В.Н. Шиманский: дизайн исследования, редактирование текста;
 В.К. Пошатаев: дизайн исследования, сбор данных, написание текста, анализ и интерпретация данных;
 Г.А. Денисова: анализ и интерпретация данных, редактирование текста;
 С.В. Танышин: дизайн исследования, редактирование текста;
 Г.Л. Кобяков: анализ и интерпретация данных;
 К.В. Шевченко: сбор данных;
 В.В. Карнаухов: набор материала, редакция текста.

Authors' contributions

V.N. Shimansky: research design, text editing;
 V.K. Poshataev: research design, collection, text writing, data analysis and interpretation;
 G.A. Denisova: data analysis and interpretation, text revision;
 S.V. Tanyashin: research design, text editing;
 G.L. Kobaykov: data analysis and interpretation;
 K.V. Shevchenko: data collection;
 V.V. Karnaukhov: a set of material, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Шиманский / V.N. Shimansky: <https://orcid.org/0000-0002-3816-847X>
 В.К. Пошатаев / V.K. Poshataev: <https://orcid.org/0000-0002-3279-3733>
 Г.А. Денисова / G.A. Denisova: <https://orcid.org/0000-0001-6363-501X>
 С.В. Танышин / S.V. Tanyashin: <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>
 Г.Л. Кобяков / G.L. Kobaykov: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>
 К.В. Шевченко / K.V. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3732-6664>
 В.В. Карнаухов / V.V. Karnaukhov: <https://orcid.org/0000-0002-2581-8648>

Конфликт интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors of the article declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. В публикации представлены обезличенные данные пациентов.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The publication presents depersonalized patient data.

Статья поступила: 29.11.2022. **Принята к публикации:** 26.01.2023.

Article submitted: 29.11.2022. **Accepted for publication:** 26.01.2023.