

# ПРОТИВООТЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ: ЗА И ПРОТИВ

А.В. Природов<sup>1,2</sup>, П.И. Соловьева<sup>1</sup>, И.А. Хрипун<sup>3</sup>, М.М. Микаилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия; 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

<sup>2</sup>«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Контакты:** Александр Владиславович Природов [aprirodov@yandex.ru](mailto:aprirodov@yandex.ru)

**Цель работы** – повышение уровня осведомленности о существующих схемах противоотечной терапии дексаметазоном у врачей разных специальностей (нейрохирургов, неврологов, реаниматологов, эндокринологов).

На основании данных научной литературы авторы дают подробное описание используемых ранее и существующих в настоящее время схем противоотечной терапии глюкокортикоидами (в частности, дексаметазоном) у пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга и его оболочек. Авторы оценивают различные схемы назначения дексаметазона (от 2 до 64 мг/сут с дробным введением и однократные дозировки до 20 мг) пациентам с опухолями глиального ряда в плане эффективности терапии. Дан анализ рисков возникновения побочных эффектов и осложнений терапии. Выделены 3 группы рисков: ранние (нарушения углеводного обмена, психоэмоциональные симптомы, артериальная гипертензия, прибавка массы тела), поздние (экзогенный гиперкортицизм, нарушения липидного обмена, проксимальная миопатия, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, иммуносупрессивные состояния) и возникающие на фоне резкой отмены препарата (надпочечниковая недостаточность). В заключение авторы отметили способы возможного предотвращения и уменьшения побочных эффектов.

**Ключевые слова:** перитуморальный отек, опухоль головного мозга, глиомы, глюкокортикоиды, дексаметазон, противоотечная терапия

**Для цитирования:** Природов А.В., Соловьева П.И., Хрипун И.А., Микаилов М.М. Противоотечная терапия глюкокортикоидами у пациентов с глиомами: за и против. Нейрохирургия 2023;25(2):106–113. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-106-113

## The use of glucocorticoids in the treatment of cerebral edema for glioma tumour patients: Pro and Contra

A. V. Prirodov<sup>1,2</sup>, P. I. Solovyeva<sup>1</sup>, I. A. Khripun<sup>3</sup>, M. M. Mikailov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia;

<sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia  
Contacts: Alexander Vladislavovich Prirodov [aprirodov@yandex.ru](mailto:aprirodov@yandex.ru)

**Aim.** To improve awareness of existing treatment regimens of cerebral edema by dexamethasone among doctors of various specialties (neurosurgeons, neurologists, intensive care specialists, endocrinologists).

Based on scientific literature data the authors presented detailed descriptions of previously used and relevant now treatment regimens of cerebral edema by glucocorticoids (dexamethasone in particular). The authors estimated various dexamethasone prescribing schedules (2–64 mg doses fractionally used per day and one-time 20 mg dose) for glioma tumor patients for understanding the effectiveness of therapy. The authors analyzed the risks of possible therapy by-effects and complications. The risks were divided into the following groups: early (carbohydrate metabolic disorders,

psychoemotional symptoms, hypertension, weight gain), later (exogenous hypercorticism, lipid metabolic disorders, proximal myopathy, osteoporosis, gastric and duodenal ulcer disease, immunosuppressive conditions) and withdrawal syndrome (adrenal insufficiency). In conclusion, the authors noted the ways to possibly prevent and reduce the side effects.

**Keywords:** cerebral edema, cerebral tumour, glioma, glucocorticoids, dexamethasone, the treatment of cerebral edema

**For citation:** Prirodov A.V., Solovyeva P.I., Khripun I.A., Mikailov M.M. The use of glucocorticoids in the treatment of cerebral edema for glioma tumour patients. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2023;25(2):106–13. (In Russ.) DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-106-113

## ВВЕДЕНИЕ

Среди опухолей центральной нервной системы (ЦНС) можно выделить более 100 гистологических подтипов, отличающихся эпидемиологией, клиническим течением, объемами проводимого лечения и исходом [1]. Несмотря на то что первичные опухоли ЦНС встречаются реже, процент смертности пациентов с данной онкологией непропорционально высок [2]. Только 1/3 пациентов преодолевает порог пятилетней выживаемости после постановки диагноза вне зависимости от объемов проведенного лечения [2]. В США за 2021 г. из 83 тыс. пациентов с диагностированными первичными опухолями ЦНС у 18,6 тыс. зарегистрирован летальный исход [2, 3]. Благодаря комплексному подходу к лечению (максимальная хирургическая резекция с последующей лучевой терапией и адъювантной химиотерапией) показатели смертности у пациентов с диагностированными опухолями глиального ряда за последнее десятилетие стали ниже: 27 % среди пациентов в возрасте от 20 до 39 лет [4, 5].

Глиобластома – наиболее распространенная форма первичных злокачественных опухолей головного мозга (ГМ) у взрослого населения (49 %) с низкой (15,3–21,7 мес) медианой выживаемости с момента постановки диагноза [2, 6, 7]. Современный комплексный подход в лечении должен быть направлен не только на улучшение исходов заболевания и увеличение продолжительности жизни у данной категории пациентов, но и на повышение качества жизни на всех этапах терапии [8].

## ПРОТИВООТЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К одному из значимых факторов, оказывающих влияние на клиническое течение заболевания, относится перитуморальный отек вазогенного характера, который приводит к нарастанию масс-эффекта и повышению внутричерепного давления (ВЧД) [8]. Выраженный и быстро формирующийся отек ГМ является отличительной особенностью первичных злокачественных опухолей ГМ [9, 10]. В основе данного процесса лежит нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), представляющего собой сложную структуру из эндотелиальных клеток капилляров ГМ, глиальных клеток (микроглия и астроциты), нейронов и периваскулярных клеток [11–14]. Прочность кон-

тактов ГЭБ обеспечивается белками-окклюдинами и регулируется эндотелиальными факторами роста [15, 16]. В обширно васкуляризированных глиальных опухолях подавляется синтез окклюдина, что нарушает плотность ГЭБ и его проницаемость. Функциональная несостоятельность ГЭБ также усугубляется незрелостью сосудов, прорастающих в опухоль [17, 18]. Изменения приводят к избыточному накоплению жидкости в паренхиматозных тканях, увеличению объема ГМ и нарастанию ВЧД [19].

Своевременно начатая противоотечная терапия имеет решающее значение для течения заболевания в целом [20]. К современным методам борьбы с отеком ГМ относят как хирургическое (венрикулостомия и декомпрессивная трепанация черепа), так и терапевтическое (введение гиперосмолярных жидкостей и глюкокортикоидов (ГК)) лечение [20]. ГК, применяемые с 1950-х годов для борьбы с перитуморальным отеком, являются важными регуляторами свойств ГЭБ наряду с факторами роста или кальцием. Их важнейший эффект – снижение проницаемости микрососудов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, обусловлены влиянием ГК на дифференцировку белков плотных контактов и увеличением трансэндотелиального электрического сопротивления, что и приводит к снижению проницаемости эндотелия [21, 22]. Вместе с тем ГК увеличивают реабсорбцию белков плазмы крови с последующей нормализацией градиента осмотического давления между периваскулярным и внеклеточным пространствами, уменьшают экспрессию молекул межклеточной и сосудистой адгезии, активно секретируемых эндотелиоцитами при нейровоспалительной реакции и способствующих экстравазации лимфоцитов через ГЭБ в ЦНС [22, 23]. Кроме того, они способствуют снижению экспрессии эндотелиального фактора роста в опухолевых клетках [24].

В клинической практике наиболее активно применяется дексаметазон (ДМ) – синтетический ГК с большим спектром биологических функций (включая мощное противовоспалительное действие) ввиду его доступности, быстрого, выраженного и длительного эффекта [21, 25]. Определяющее значение в выборе ДМ из всего многообразия синтетических ГК обусловлено его наименьшей минералокортикоидной активностью при высокой глюкокортикоидной активности, что позволяет избежать задержки жидкости и добиться максимального противоотечного эффекта. В ряде случаев

возникает актуальный вопрос о переводе с одного глюкокортикоидного препарата на другой. На сегодняшний день общепризнана следующая схема перевода: 0,375–0,5 мг дексаметазона  $\approx$  5 мг преднизолона  $\approx$  4 мг метилпреднизолона (пропорциональное соотношение 1: 10: 8) [26].

Одно из первых клинических исследований эффективности ДМ у пациентов с глиальными опухолями и метастазами ГМ проведено в Университете Миннесоты в 1961 г. под руководством J. Galicich. В результате была сформирована следующая схема приема ДМ: 10–40 мг однократно внутривенно болюсно с последующим введением 4 мг каждые 6 ч. Схема суточной дозировки (16 мг с 4-кратным введением) стала основной схемой дозирования ДМ на длительное время и повсеместно [21, 24].

В течение полувека проведено множество исследований, посвященных подбору оптимальной схемы дозирования ДМ. Рассмотрим наиболее крупные из них. R. Marty и M.L. Cain (1973) использовали несколько схем дозирования ДМ у пациентов с внутримозговыми метастазами ( $n = 10$ ). Они получили следующий результат: при дозе 6 мг/сут – улучшение у 2/3 пациентов в виде уменьшения неврологического дефицита, при 8 мг/сут – неврологическое улучшение у всех пациентов, при 12 мг/сут – положительный эффект у 2/3 пациентов [27].

J.W. Fletcher и соавт. (1975) оценивали эффективность ДМ для борьбы с перитуморальным отеком при метастазах ГМ. При назначении ДМ в дозе 8 мг/сут у всех пациентов ( $n = 8$ ) отмечался положительный эффект на 10-е сутки, доза 12 мг/сут давала улучшение у части пациентов на 8-е сутки, при 16 мг/сут у всех пациентов отмечался эффект через 10 дней. Однако через 9 и 14 дней у половины группы раступало ухудшение [28]. K. Graham и F.I. Caird (1978) использовали 2 схемы назначения ДМ (12 и 16 мг/сут) у пациентов ( $n = 8$ ) с метастазами ГМ. Существенных различий в клиническом эффекте ими не выявлено [29].

R.D. Pezner и J.A. Lipsett (1982) в группе из 106 пациентов с метастазами ГМ назначили ДМ 97 пациентам в дозах 8 мг/сут и более 12 мг/сут. Существенных различий в клиническом эффекте выявлено не было, однако при дозировке более 12 мг/сут отмечены такие побочные эффекты, как язвенная болезнь желудка (у 5,6 %), гипергликемия (у 6,7 %) и стероидная миопатия (у 4,5 %) [30].

W. Muller и соавт. (1984) включили в свое исследование разнородную группу пациентов ( $n = 37$ ) как с глиальными опухолями, так и с метастатическими поражениями ГМ, которым был назначен ДМ в дозе 4 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней с последующим снижением до 4 мг 1 раз в сутки. Курс терапии длился от 10 до 20 дней и полностью прекращался в день операции. При оценке объема отека до и после проведения терапии значимых различий не было выявлено [31].

S.J. Vecht и соавт. (1994) разделили 89 пациентов с метастазами ГМ на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали ДМ в дозе 8 мг/сут, во 2-й – 16 мг/сут, при этом на 7-й день выявлено клиническое улучшение в 1-й (60 %) и 2-й (54 %) группах. В продолжение терапии 1-я группа получала ДМ в дозе 4 мг/сут, 2-я группа – 16 мг/сут. На 7-й день терапии ДМ клиническое улучшение отмечалось у 67 % пациентов 1-й группы и у 70 % – 2-й [32].

Описанные исследования включали небольшие выборки пациентов и имели достаточно разнородные результаты. Поэтому в 1994 г. для оптимизации противоопухоточного лечения проведено крупное рандомизированное клиническое исследование эффективности ДМ у 89 пациентов с метастазами ГМ. Были оценены 3 схемы суточного дозирования: 4, 8 и 16 мг/сут на 7-й и 28-й дни лечения. Существенной разницы в противоопухоточном эффекте у пациентов без дислокации ГМ не отмечалось. Однако риск побочных эффектов был значительно выше при дозировке более 16 мг/сут [32].

Аналогичных по масштабу исследований для пациентов с опухолями глиального ряда не проводилось [32]. Однако в последнее десятилетие вопрос противоопухоточной терапии у данной категории пациентов стал вновь актуален. J. Dietrich и соавт. (2011) предложили больным с глиомами при наличии выраженной неврологической симптоматики однократное введение 20 мг ДМ с последующим переходом к дозировке 16 мг/сут с 2- или 4-кратным введением [33]. D. Dubinski и соавт. (2018) для терапии ДМ у пациентов с опухолями глиального ряда ( $n = 113$ ) использовали следующую схему дозирования: 12 мг/сут в ходе предоперационной подготовки ( $4 \pm 1$  день) с последующим болюсным введением 40 мг ДМ в день операции и переходом к 8 мг/сут (внутривенно) в 1-е сутки после операции. В альтернативной группе в ходе предоперационной подготовки ДМ не вводился, его применяли только в день операции и после проведения хирургического лечения. При оценке клинической симптоматики и нейровизуализационных критериев существенных различий между группами не выявлено [34].

R. Patel и соавт. предложили назначать пациентам ( $n = 28$ ) с глиальными опухолями ДМ по 16 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней с момента поступления в стационар, отметив уменьшение объема отека в среднем на 1,7 % [35]. В то время как ряд исследователей советовали не назначать больным с глиальными опухолями лечение ДМ при наличии рентгенологических признаков перитуморального вазогенного отека без симптомов [36–38].

Наиболее актуальная и применяемая в настоящее время схема назначения ДМ пациентам с метастазами ГМ и глиальными опухолями представлена в руководстве M.S. Greenberg (2019). Схема состоит в следующем: первично ДМ вводится в дозе 10 мг внутривенно с последующим назначением 6 мг с интервалом в 6 ч.

В случаях выраженного вазогенного отека допустимо использование до 10 мг ДМ каждые 4 ч. Для пациентов, уже получающих терапию ГК, рекомендовано удвоить дозировку при клиническом ухудшении [39].

В проведенном метаанализе R. Sarin и V. Murthy выделили ряд факторов, определяющих выраженность ответа на противоотечную терапию ГК у пациентов с метастатическими и глиальными опухолями ГМ:

- 1) выраженность и характер неврологических симптомов: у пациентов с симптомами повышения ВЧД терапия давала лучший эффект, чем у пациентов с очаговой неврологической симптоматикой;
- 2) этиология опухоли и сопутствующего отека: более быстрый ответ в виде уменьшения объема перитуморального отека наблюдался при метастазах ГМ [40];
- 3) сопутствующая терапия: например, прием противосудорожных препаратов уменьшает период полувыведения ДМ и его биодоступность в 2 раза и более [40].

Для уточнения современных схем периперационного назначения ГК у пациентов с метастатическими и глиальными опухолями ГМ проведено крупное исследование с участием 175 нейрохирургов из 55 стран мира. Большая часть специалистов ( $n = 130$ , >74 %) ответила, что назначают ДМ в периперационный период, 73 нейрохирурга (45 %) – всем пациентам, 72 (44 %) – пациентам с неврологической симптоматикой, 17 (11 %) учитывали другие причины при назначении терапии (нейровизуализационные данные и т. п.). Единый режим дозирования для всех пациентов присутствовал у 75 (46 %) опрошенных. При этом 2/3 врачей отметили наличие внутренних рекомендаций по назначению стероидной терапии на уровне медицинского учреждения. Препаратом выбора сделали ДМ 148 опрошенных (94 %), тогда как 9 (6 %) прописали метилпреднизолон/преднизолон или бетаметазон [41].

Дозы ДМ варьировались от 2 до 64 мг/сут с кратностью приема от 1 до 4 раз. Наиболее часто используемыми схемами стали: 16 мг/сут (49 врачей, 31 %), 12 мг/сут (31 врач, 20 %) и 8 мг/сут (18 врачей, 12 %). Объективной связи между назначенной дозой, характеристиками медучреждения и стажем врача не выявлено [41].

Помимо того, что схемы назначения ДМ в нейрохирургическом сообществе достаточно разнообразны, подходы к противоотечной терапии отличаются и у врачей других специальностей. Например, онкологи придерживаются тактики введения суточной дозировки препарата за 1 или 2 раза, с чем не согласны в нейрохирургическом сообществе [42].

Определенная сложность в назначении ДМ обусловлена многочисленными побочными эффектами, степень выраженности которых зависит от режима дозирования и отмены препаратов, длительности курса и соматических особенностей пациента. К ранним

побочным эффектам приема ГК можно отнести нарушение углеводного обмена, психоэмоциональные симптомы, артериальную гипертензию, увеличение массы тела. При длительной терапии ГК к ним присоединяются симптомы экзогенного гиперкортицизма, нарушение липидного обмена, проксимальная миопатия, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также иммуносупрессивные состояния [43–47]. Помимо этого, осложнения могут возникнуть и при резкой отмене ГК после длительного курса терапии вследствие подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, когда развивается такое жизнеугрожающее состояние, как надпочечниковая недостаточность [48]. При этом продолжительность лечения играет даже более значимую роль, чем доза глюкокортикоидных препаратов: чем длительнее терапия, тем выше вероятность подавления функции надпочечников [49].

Установлено, что побочные явления возникают более чем у 50 % пациентов, получающих ДМ, вне зависимости от типа опухоли [41, 50]. Наиболее часто среди них развиваются гипергликемия, проявления экзогенного гиперкортицизма и психоэмоциональные симптомы [51]. В основе возникновения гипергликемии лежит контринсулярное действие ГК, в том числе нарушение чувствительности рецепторов к инсулину и активация глюконеогенеза в печени. Стероиды вызывают 2 % всех случаев сахарного диабета (СД) [52]. Нужно отметить, что побочные эффекты ГК зависят не только от дозы и длительности терапии, но и от преморбидного фона и генетической предрасположенности пациента. Так, вероятность возникновения стероидной гипергликемии значительно выше у лиц с ожирением и предиабетом, тогда как психоэмоциональные симптомы чаще встречаются у лиц с семейным анамнезом депрессии или алкоголизма [53].

Несмотря на сказанное, абсолютных противопоказаний к назначению ГК не существует, тем более при жизнеугрожающих состояниях. Среди относительных противопоказаний можно выделить язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, неконтролируемую артериальную гипертензию, туберкулез, некомпенсированный СД и гиперкортицизм, тяжелую почечную и печеночную недостаточность, выраженный остеопороз [54–56]. Такой группе пациентов требуется проведение тщательного мониторинга и превентивной терапии состояний, потенциально опасных при лечении ГК. Перед началом терапии рекомендовано измерение роста, артериального давления, определение индекса массы тела, изучение показателей углеводного обмена (глюкозы крови натощак, гликированного гемоглобина) и липидограммы [57].

Основной принцип терапии ГК – использование их минимальной дозы в течение кратчайшего периода времени. Очень важно, чтобы в каждом случае доза гормонов была оптимальной. Выбор дозы, превышающей

оптимальную, быстро приводит к развитию побочных эффектов, тогда как доза ниже оптимальной увеличивает сроки лечения без разрешения патологического процесса [57].

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ

Назначение ДМ у пациентов с опухолями глиального ряда практикуется долгие годы, более того, ДМ назначается на протяжении всего периоперационного периода (в том числе и на поздних послеоперационных этапах), во время прохождения лучевой и химиотерапии [58, 59].

Основная сложность при ведении данной категории пациентов заключается в комбинированном лечении. Так, сочетание терапии ДМ и химиотерапии снижает показатели выживаемости данной категории пациентов почти в 2 раза, а именно: для общей выживаемости это 12,7 мес с терапией стероидами и 22,6 мес без них, для выживаемости без рецидивов — 3,6 и 8,4 мес соответственно [60]. Одна из причин таких исходов — выраженный иммуносупрессивный эффект ДМ [61, 62]. Хотя часть исследований не выявили связи терапии ДМ и общей выживаемости пациентов с недавно диагностированной глиобластомой [34, 63], J.V. Iorgulescu и соавт. (2021) доказали низкий уровень выживаемости и неудовлетворительный исход заболевания у пациентов с глиобластомой при проведении терапии ДМ в до- и послеоперационном периодах [60, 64]. Для уточнения данного утверждения они провели крупный и единственный в своем роде метаанализ с участием 2230 пациентов с ГБ, в результате которого выявили, что использование ДМ в дозировках не менее 2 мг/сут связано с короткой общей выживаемостью пациентов с ГБ [65]. При этом у половины больных данной группы зарегистрированы побочные эффекты (эндокринные нарушения, гипергликемия и психические симптомы) [66–68].

Как выявлено в недавнем исследовании Z. Ali и соавт., уровень глюкозы у пациентов с первичными опухолями ГМ ( $n = 35$ ) повышался в среднем на 30 % уже при первом использовании ДМ в дозе 10 мг [69].

R.L. Degg и соавт. в метаанализе выявили прямую связь уровня дексаметазон-спровоцированной гликемии и дальнейшей выживаемости пациентов с недавно диагностированной ГБ. Они установили, что при медиане уровня глюкозы в крови до 9,4 ммоль/л общая выживаемость составила 14,5 мес, а при повышении медианы до 13,7 ммоль/л и более — 9,1 мес [70].

K. Nagan и соавт. установили, что при медиане уровня глюкозы до 18 ммоль/л и более в раннем и отсроченном послеоперационных периодах наблюдались наиболее неблагоприятные исходы в виде снижения общей выживаемости на 30 % и более [71].

В ретроспективном исследовании K. Keshwani и соавт. наблюдали 2 группы пациентов: в 1-й — 50 че-

ловек с первичными опухолями ГМ после проведенного радикального хирургического лечения и во 2-й — 15 пациентов с первичными опухолями ГМ после лучевой терапии. По гистологической принадлежности опухоли глиального ряда встречались в 38 % случаев. ДМ получали 82 % пациентов на разных этапах лечения. При определении уровня гликированного гемоглобина выявлено, что в 1-й группе у 32 % пациентов встречалась стероид-ассоциированная гипергликемия, которая в 16 % случаев требовала госпитализации. У пациентов 2-й группы в 33 % случаев выявлена гипергликемия, в связи с чем им назначена гипогликемическая терапия. Автор рекомендует проводить динамический мониторинг уровня глюкозы крови, а также гликированного гемоглобина с самого начала противоопухолевой терапии ДМ у пациентов с первичными опухолями ГМ для ранней коррекции гипергликемии и глюкозотоксичности [72].

Особое внимание до начала терапии ДМ стоит уделять больным с уже диагностированным СД. P. Pantelidis и соавт. провели обследование 56 пациентов с опухолями ГМ и сопутствующим СД, которым была назначена терапия ДМ. Измерение уровня глюкозы в крови проводилось с 1-го дня приема ДМ в утренние часы в течение 7 дней. Было выявлено значительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови с риском формирования стойкой гипергликемии при отсутствии адекватной гипогликемической терапии. Однако влияния на течение заболевания в госпитальный период (увеличение времени пребывания в стационаре) и госпитальную смертность не установлено. Контроль данной группы пациентов в отдаленном периоде не проводился [73].

В связи с изложенным вопрос о необходимости скорейшей отмены ДМ при достижении необходимого клинического эффекта очень актуален. Важно придерживаться стратегии, что чем выше доза ДМ и продолжительнее лечение, тем более медленной и постепенной должна быть отмена препарата. В настоящее время предложено несколько схем постепенного снижения дозы ДМ с полной его отменой. Например, на фоне клинической стабильности при длительности терапии ДМ до 2 нед в дозе 4–8 мг рекомендовано снижение дозы на 2 мг каждые 3 дня до суточной дозы 2 мг, а затем сохранение минимальной (1 мг/сут) дозировки 3 дня с последующей отменой [13]. При приеме ДМ свыше 2 нед в суточной дозе более 8 мг рекомендуется каждые 5–7 дней снижать дозу на 2 мг, доведя ее до 2 мг/сут и сохраняя минимальную (1 мг/сут) дозу 5–7 дней с последующей отменой ДМ [74].

Ряд исследователей предложили полный отказ от терапии ГК у пациентов с глиальными опухолями [75].

Согласно утвержденным в 2008 г. и действующим в настоящее время рекомендациям Конгресса нейрохирургов (США), лечение ДМ пациента с первичными

злокачественными опухолями необходимо начинать с дозы 16 мг/сут, разделенной на 4 приема [76].

В настоящее время J. Goldberg и соавт. проводят исследование по выявлению минимально необходимой дозировки ДМ для пациентов с опухолями глиального ряда. Планируется набор группы из 50 пациентов с назначением препарата в дозе 4 мг/сут или полным отказом от противоотечной терапии и последующей оценкой «неудачных» исходов при ограничительном режиме использования ДМ [77].

В настоящее время в России нет четко регламентированных схем дозирования ГК пациентам с глиальными опухолями. На основании клинических рекомендаций по первичным опухолям ЦНС от 2019 г. назначение ГК (дексаметазон, преднизолон) в плане дегидратационной терапии производится симптоматически при наличии нарастающего неврологического дефицита и признаках отека мозга (головная боль, спутанность сознания). Подбирается минимально необходимая доза. После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозировки до полной отмены при отсутствии возобновления симптомов [78]. Согласно действующему на территории РФ Приказу Минздрава России от 13 апреля 2021 г. № 346н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при первичных опухолях центральной нервной системы» Департамента города Москвы, ДМ является единственным ГК в перечне стандарта лекарственных средств. Средняя суточная дозировка ДМ 15 мг, сред-

няя курсовая дозировка – 630 мг, что соответствует усредненному курсу приема 42 дня [79].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетний опыт использования ДМ для борьбы с перитуморальным отеком у пациентов с опухолями ГМ, единых рекомендаций по срокам и режимам дозирования с учетом не только неврологической симптоматики и нейровизуализационных данных, но и гистологических характеристик тканей, соматических особенностей пациента, не существует. Терапия ДМ назначается в дозах от 2 до 32 мг/сут (средняя суточная доза 16 мг) с различной кратностью (средняя  $n = 2$ ). А основным критерием для начала терапии служит неврологическая симптоматика, обусловленная нарастанием ВЧД, без учета соматических особенностей пациента и оценки рисков возможных осложнений.

При возрастающей частоте встречаемости первичных злокачественных опухолей ГМ, специфике их течения и требующемся многоэтапном лечении уточнение схемы дозирования ДМ на всех этапах терапии данной категории пациентов остается наиболее актуальной темой. Необходимо проведение дальнейших исследований по анализу влияния ДМ на течение заболевания при опухолях глиального ряда, чтобы назначение терапии ГК стало оправданным, а результат противоотечного лечения превышал все побочные эффекты и риски.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller K.D., Ostrom Q.T., Kruchko C. et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(5):381–406. DOI: 10.3322/caac.21693
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. et al. *Cancer Statistics* 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
- Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol* 2020;22(12 Suppl 2):iv1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200
- Ostrom Q.T., Cote D.J., Ascha M. et al. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1254–62. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1789
- Ostrom Q.T., Rubin J.B., Lathia J.D. et al. Females have the survival advantage in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2018;20(4):576–7. DOI: 10.1093/neuonc/noy002
- Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359(5):492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126
- Hedley-Whyte E.T., Hsu D.W. Effect of dexamethasone on blood-brain barrier in the normal mouse. *Ann Neurol* 1986;19(4):373–7. DOI: 10.1002/ana.410190411
- Roth P., Regli L., Tonder M. et al. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(11):1319–25. DOI: 10.1586/14737140.2013.852473
- Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E8. DOI: 10.3171/foc.2007.22.5.9
- Lin K.T., Wang L.H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016;11:84–8. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.02.01
- Kaur C., Ling E.A. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Curr Neurovasc Res* 2008;5(1):71–81. DOI: 10.2174/156720208783565645
- Wolburg H., Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol* 2002;38(6):323–37. DOI: 10.1016/S1537-1891(02)00200-8
- Zlokovic B.V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008;57(2):178–201. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.003
- Zozulya A., Weidenfeller C., Galla H.J. Pericyte-endothelial cell interaction increases MMP-9 secretion at the blood-brain barrier *in vitro*. *Brain Res* 2008;1189:1–11. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.10.099
- Kubota K., Furuse M., Sasaki H. et al. Ca<sup>2+</sup>-independent cell-adhesion activity of claudins, a family of integral membrane proteins localized at tight junctions. *Curr Biol* 1999;9(18):1035–8. DOI: 10.1016/s0960-9822(99)80452-7
- Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. et al. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma. *Mol Aspects Med* 2012;33(5–6):579–89. DOI: 10.1016/j.mam.2012.02.003
- Dubois L.G., Campanati L., Righy C. et al. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier. *Front Cell Neurosci* 2014;8:418. DOI: 10.3389/fncel.2014.00418
- Salmaggi A., Gelati M., Pollo B. et al. CXCL12 in malignant glial tumors: a possible role in angiogenesis and cross-talk between

- endothelial and tumoral cells. *J Neurooncol* 2004;67(3):305–17. DOI: 10.1023/b:neon.0000024241.05346.24
19. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Woodrow C.J. et al. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27(5):384–95. DOI: 10.1046/j.0305-1846.2001.00341.x
  20. Raslan A., Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E12. DOI: 10.3171/foc.2007.22.5.13
  21. Galicich J.H., French L.A., Melby J.C. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet* 1961;81:46–53. PMID: 13703072
  22. Salvador E., Shityakov S., Förster C. Glucocorticoids and endothelial cell barrier function. *Cell Tissue Res* 2014;355(3):597–605. DOI: 10.1007/s00441-013-1762-z
  23. Kotsarini S., Griffiths P.D., Wilkinson I.D. et al. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from *in vivo* human studies: implications for physiological brain imaging in patients with intracranial tumors. *Neurosurgery* 2010;67(6):1799–815. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181fa775b
  24. Kim H., Lee J.M., Park J.S. et al. Dexamethasone regulates angiopoietin-1 and VEGF in a coordinated manner: a mechanism for glucocorticoid-induced stabilization of the blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372(1):243–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.05.025
  25. Lim-Fat M.J., Bi W.L., Lo J. et al. Letter: When Less is More: Dexamethasone Dosing for Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019;85(3):E607–8. DOI: 10.1093/neuros/nyz186
  26. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». Ожирение и метаболизм 2021;18(3):345–82. DOI: 10.14341/omet12787
  27. Marty R., Cain M.L. Effects of corticosteroid (dexamethasone) administration on the brain scan. *Radiology* 1973;107(1):117–21. DOI: 10.1148/107.1.117
  28. Fletcher J.W., George E.A., Henry R.E. et al. Brain scans, dexamethasone therapy, and brain tumors. *JAMA* 1975;232(12):1261–3.
  29. Graham K., Caird F.I. High-dose steroid therapy of intracranial tumour in the elderly. *Age Ageing* 1978;7(3):146–50. DOI: 10.1093/ageing/7.3.146
  30. Pezner R.D., Lipsitt J.A. Peptic ulcer disease and other complications in patients receiving dexamethasone palliation for brain metastasis. *West J Med* 1982;137(5):375–8. PMID: 6184892
  31. Muller W., Kretschmar K., Schicketanz K.H. CT-analyses of cerebral tumors under steroid therapy. *Neuroradiology* 1984;26(4):293–8. DOI: 10.1007/BF00339773
  32. Vecht C.J., Hovestadt A., Verbiest H.B. et al. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675–80. DOI: 10.1212/wnl.44.4.675
  33. Dietrich J., Rao K., Pastorino S. et al. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4(2):233–42. DOI: 10.1586/ecp.11.1
  34. Dubinski D., Won S.Y., Gessler F. et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2018;137(3):503–10. DOI: 10.1007/s11060-018-2761-4
  35. Patel R., Bookout A.L., Magomedova L. et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol* 2015;29(2):213–3. DOI: 10.1210/me.2014-1259
  36. Ryken T.C., McDermott M., Robinson P.D. et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):103–14. DOI: 10.1007/s11060-009-0057-4
  37. Kostaras X., Cusano F., Kline G.A. et al. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2014;21(3):e493–503. DOI: 10.3747/co.21.1769
  38. Expert Panel on Radiation Oncology-Brain Metastases, Lo S.S., Gore E.M., Bradley J.D. et al. ACR Appropriateness Criteria® pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. *J Palliat Med* 2014;17(8):880–6. DOI: 10.1089/jpm.2014.9417
  39. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*: 9th ed. Thieme Verlagsgruppe, 2019. 1784 p.
  40. Sarin R., Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003;2(6):357–65. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00410-1
  41. Jessurun C.A.C., Hulsbergen A.F.C., Lamba N. et al. Practice variation in perioperative steroid dosing for brain tumor patients: an international survey. *World Neurosurg* 2022; 159:e431–41. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.12.067
  42. Jessurun C.A.C., Hulsbergen A.F.C., Cho L.D. et al. Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J Neurooncol* 2019;144(2):249–64. DOI: 10.1007/s11060-019-03238-4
  43. Fardet L., Cabane J., Lebb C. et al. Incidence and risk factors for corticosteroid lipodystrophy: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):604–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.04.018
  44. Dropcho E.J., Soong S.J. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology* 1991;41(8):1235–9. DOI: 10.1212/wnl.41.8.1235
  45. Galicich J.H., French L.A. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract Dig Treat* 1961;12:169–74. PMID: 13703073
  46. Gere S.P., Grossman S.A. Interstitial fluid flow along white matter pathways: a potentially important mechanism for the spread of primary brain tumors. *J Neurooncol* 1997;32(3):193–201. DOI: 10.1023/a:1005761031077
  47. Sanderkok P.A., Soane T. Corticosteroids in acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(9):CD00064. DOI: 10.1002/14651858.CD00064.pub2
  48. Kaal E.C., Vecht C.J. Treatment of cerebral edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(6):593–600. DOI: 10.1097/01.cco.0000142076.52721.b3
  49. Doumeizel P.M., Robin F., Ballerie A. et al. Side effects of longterm oral corticosteroid therapy. *Rev Prat* 2021;71(6):587–96. PMID: 34553543
  50. Hempen C., Weiss E., Hess C.F. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322–8. DOI: 10.1007/s00520-001-0333-0
  51. Dubinski D., Hattingen E., Senft C. et al. Controversial roles for dexamethasone in glioblastoma – Opportunities for novel vascular targeting therapies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39(8):1460–8. DOI: 10.1177/0271678X19859847
  52. Beaupere C., Liboz A., Fève B. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623
  53. Moghadam-Kia S., Werth V.P. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 2010;49(3):239–48. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x
  54. Hodgens A., Sharman T. Corticosteroids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. 2021 Oct 16.
  55. Ericson-Neilsen W., Kaye A.D. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14(2):203–7.
  56. Noetzlin S., Breville G., Seebach J.D. et al. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly* 2022;152:w30088. DOI: 10.4414/smw.2022.w30088
  57. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-9-30
  58. Cenciarini M., Valentino M., Belia S. et al. Dexamethasone in Glioblastoma Multiforme Therapy: Mechanisms and Controversies. *Front Mol Neurosci* 2019;12:65. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00065
  59. Kostaras X., Shea-Budgell M.A., Malcolm E. et al. Is there a role for clinical practice guidelines in multidisciplinary tumor board meetings? A descriptive study of knowledge transfer between

- research and practice. *J Cancer Educ* 2012;27(1):42–5. DOI: 10.1007/s13187-011-0263-6
60. Shields L.B.E., Shelton B.J., Shearer A.J. et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 2015;10:222. DOI: 10.1186/s13014-015-0527-0
  61. Zhou L., Shen Y., Huang T. et al. The prognostic effect of dexamethasone on patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:727707. DOI: 10.3389/fphar.2021.727707
  62. Wong E.T., Lok E., Gautam S. et al. dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 2015;113(2):232–41. DOI: 10.1038/bjc.2015.238
  63. Lee C., Ahn S., Park J.S. et al. Effect of cumulative dexamethasone dose during concomitant chemoradiation on lymphopenia in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Brain Tumor Res Treat* 2020;8(2):71–6. DOI: 10.14791/btrt.2020.8.e12
  64. Iorgulescu J.B., Gokhale P.C., Speranza M.C. et al. Concurrent dexamethasone limits the clinical benefit of immune checkpoint blockade in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2021;27(1):276–87. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2291
  65. Gu Y.T., Xue Y.X., Wang P. et al. Dexamethasone enhances calcium-activated potassium channel expression in blood-brain tumor barrier in a rat brain tumor model. *Brain Res* 2009;1259:1–6. DOI:10.1016/j.brainres.2008.12.080
  66. Hempfen C., Elferting S., Mulder A.H. et al. Dexamethasone suppression test: development of a method for simultaneous determination of cortisol and dexamethasone in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt2):170–6. DOI: 10.1258/acb.2011.011004
  67. Derr R.L., Ye X., Islas M.U. et al. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1082–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1098
  68. Arvold N.D., Armstrong T.S., Warren K.E. et al. Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro Oncol* 2018;20(7):897–906. DOI: 10.1093/neuonc/ny056
  69. Ali Z., Shah M.A., Mir S.A. et al. Effects of single dose of dexamethasone on perioperative blood glucose levels in patients undergoing surgery for supratentorial tumors – An Observational Study. *Anesth Essays Res* 2020;14(1):56–61. DOI: 10.4103/aer.AER\_21\_20
  70. Derr R.L., Ye X., Islas M.U. et al. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1082–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1098
  71. Hagan K., Bhavsar S., Arunkumar R. et al. Association between perioperative hyperglycemia and survival in patients with glioblastoma. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017;29(1):21–9. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000339
  72. Keshwani K., Raymond L., Shawe-Taylor M. et al. Effect of early integration of diabetic services in primary brain tumor patients receiving radical radiotherapy on steroid-induced diabetic complications and hospital admission. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl) 2020 ASCO Annual Meeting I. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e14522 Доступно по: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.e14522](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e14522).
  73. Pantelidis P., Tsitsopoulos P.P., Pappa E. et al. The effect of diabetes mellitus on in-hospital hyperglycemia, length of stay and survival in patients with brain tumor receiving dexamethasone: A descriptive and comparative analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105450. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105450
  74. Barbero-Bordallo N., Gomez-Vicente L. Use of steroids in neuro-oncology. *Rev Neurol* 2019;68(9):389–97. DOI: 10.33588/rn.6809.2019083
  75. Afshari A.R., Sanati M., Aminyavari S. et al. Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;172:103625. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103625
  76. Olson J.J., Ryken T. Guidelines for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: introduction. *J Neurooncol* 2008;89(3):255–8. DOI: 10.1007/s11060-008-9595-4
  77. Restrictive Use of Dexamethasone in Glioblastoma (RESDEX). University Hospital Inselspital, Berne. 2020-. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04266977](https://clinicaltrials.gov/Identifier/NCT04266977). Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/578\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/578_1)
  78. Первичные опухоли центральной нервной системы: клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: <https://www.ruans.org/Text/Guidelines/primary-tumors-of-cns-2020.pdf>
  79. Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при первичных опухолях центральной нервной системы. Приказ Минздрава России от 13 апреля 2021 г. № 346н. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/603591177>

#### Вклад авторов

А.В. Природов: 30 % – идея исследования, подготовка плана статьи, внесение правок, окончательное утверждение текста;  
П.И. Соловьева: 40 % – сбор первичного материала, написание статьи, подготовка текста к печати;  
И.А. Хрипун: 20 % – внесение правок, окончательное утверждение текста, написание статьи;  
М.М. Микайлов: 10 % – сбор первичного материала.

#### Author's contribution

A.V. Prirodov: 30 % – the idea of the study, preparation of the outline of the article, making edits, final approval of the text;  
P.I. Solovyeva: 40 % – collecting primary material, writing an article, preparing the text for printing;  
I.A. Khripun: 20 % – making edits, final approval of the text, writing an article;  
M.M. Mikailov: 10 % – collection of primary material.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Природов / A.V. Prirodov: <https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>  
П.И. Соловьева / P.I. Solovyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6858-6210>  
И.А. Хрипун / I.A. Khripun: <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>  
М.М. Микайлов / M.M. Mikailov: <https://orcid.org/0000-0003-3363-7940>

**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.

**Статья поступила:** 16.11.2022. **Принята к публикации:** 26.01.2023.  
**Article submitted:** 16.11.2022. **Accepted for publication:** 26.01.2023.