

ПОСТЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИИ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧАСТОТУ ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Семенов Д.Э., Костюченко В.В., Голанов А.В., Белоусова О.Б., Коледова Ю.В.

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко;
Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

✉ Семенов Денис Эдуардович, semenovdenismed@gmail.com, +7-901-902-63-11

РЕФЕРАТ

Цель: Рассмотреть структуру нежелательных постлучевых реакций, возникающих после радиохирургического (РХ) лечения кавернозных мальформаций (КМ) и определить факторы, влияющие на частоту их возникновения.

Материал и методы: Между сентябрем 2005 и сентябрем 2020 года было облучено 123 пациента с одиночными КМ головного мозга (всего 123 КМ). В окончательный анализ было включено 67 пациентов. Данные о дозовых распределениях были подвергнуты регрессионному анализу.

Результаты: Было выявлено 19 случаев постлучевого отека (28,3 %) и 2 случая постлучевого некроза (2,9 %). У 10 пациентов за время наблюдения было выявлено кровоизлияние из облученной КМ (14,9 %). Доза, полученная 50 % объема мишени (с включением ГСК), была определена как наиболее значимый предиктор развития постлучевого отека у пациентов после радиохирургии одиночных каверном.

Выводы: В случаях глубокого расположения КМ микрохирургическое удаление сопряжено с высоким риском осложнений. РХ в таких случаях может предложена как безопасная альтернатива микрохирургии.

Ключевые слова: кавернозная мальформация, радиохирургия, нежелательные постлучевые реакции

Для цитирования: Семенов Д.Э., Костюченко В.В., Голанов А.В., Белоусова О.Б., Коледова Ю.В. Постлучевые реакции после радиохирургии кавернозных мальформаций и факторы, влияющие на частоту их возникновения. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):48-53. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-48-53>

POST-RADIATION REACTIONS AFTER RADIOSURGERY FOR CAVERNOUS MALFORMATIONS AND FACTORS INFLUENCING THEIR FREQUENCY

Denis E. Semenov, Valeriy V. Kostyuchenko, Andrey V. Golanov, Olga B. Belousova, Yulia V. Koledova

N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation,
16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow, Russia, 125047

✉ Denis E. Semenov, semenovdenismed@gmail.com, +7-901-902-63-11

ABSTRACT

Purpose: To investigate the structure of adverse post-radiation reactions occurring after radiosurgical treatment of cavernous malformations (CMs) and to identify factors influencing their frequency.

Material and methods: Between September 2005 and September 2020, 123 patients with single CMs of the brain (a total of 123 CMs) were irradiated at the center. The final analysis included 67 patients. Dose distribution data were subjected to regression analysis.

Results: Nineteen cases of post-radiation edema (28.3 %) and two cases of post-radiation necrosis (2.9 %) were identified. During the observation period, ten patients experienced hemorrhage from the irradiated CM (14.9 %). The dose received by 50 % of the target volume (including the planning target volume) was determined to be the most significant predictor of post-radiation edema development in patients after radiosurgery for single cavernomas.

Conclusion: In cases of deep-seated CMs, microsurgical removal is associated with a high risk of complications. In such cases, radiosurgery can be offered as a safe alternative to microsurgery.

Key words: cavernous malformation, radiosurgery, adverse post-radiation reactions

For citation: Semenov D.E., Kostyuchenko V.V., Golanov A.V., Belousova O.B., Koledova Yu.V. Post-Radiation Reactions after Radiosurgery for Cavernous Malformations and Factors Influencing Their Frequency. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-48-53>

Введение

Кавернозные мальформации головного мозга (КМ) это сосудистые образования, состоящие из деформированной эндотелиальной ткани, которая образует каверны — полости, заполненные кровью. Несмотря на отсутствие в кавернах активного кровотока, кровь может проникать за пределы КМ через патологическую стенку каверн, вызывая неврологическую симптоматику, а также края

КМ и отложения гемосидерина могут раздражать окружающую ткань головного мозга, вызывая пароксизмальные припадки. КМ составляют до 15 % всех сосудистых мальформаций головного мозга [1]. Методом выбора при лечении КМ является микрохирургическое удаление, но для образований, расположенных в функционально значимых зонах и недоступных для хирургического удаления, радиохирургия (РХ) может являться альтернативой.

В связи со значительным прогрессом в нейровизуализации процент выявления КМ значительно возрос. Определение показаний и противопоказаний к радиохирургии КМ остается дискуссионным вопросом [2]. РХ может быть показана пациентам с одиночными КМ, расположенными в функционально-значимых областях головного мозга, имевшими кровоизлияние в анамнезе [3]. В некоторых случаях РХ может приводить к формированию нежелательных постлучевых реакций (НПР) — отеков и некрозов, которые могут протекать с клинической симптоматикой, либо без таковой. Частота НПР может зависеть от локализации очага, дозы облучения, объема мишени и, по некоторым данным, может достигать 7 % [4, 5]. Конкретные дозиметрические показатели, влияющие на частоту НПР, пока не определены. Важным направлением текущих исследований является определение дозиметрических показателей, значение которых может быть связано с развитием нежелательных постлучевых реакций.

Цель работы — рассмотреть структуру нежелательных постлучевых реакций, возникающих после радиохирургического лечения кавернозных мальформаций и определить факторы, влияющие на частоту их возникновения.

Материал и методы

Формирование выборки и сбор данных

Исследование проводилось ретроспективно, на основании данных медицинской информационной системы Центра Гамма-нож [6]. Между сентябрем 2005 и сентябрем 2020 года в центре было облучено 123 пациента с одиночными КМ головного мозга (всего 123 КМ). В окончательный анализ были включены пациенты при наличии контрольного снимка МРТ через 6 или более месяцев после РХ.

Характеристика каверном

КМ были классифицированы в соответствии с классификацией Zabramsky: I класс — кавернома в стадии подострого кровоизлияния, II класс — кавернома классического вида, III класс — кавернома с признаками хронических кровоизлияний [7]. Облучение венозных ангиом, часто расположенных по близости к КМ, несет в себе риски возникновения нежелательных постлучевых реакций — такие случаи отслеживались отдельно, так как давно установлено, что попадание ангиомы в зону облучения значительно увеличивает вероятность НПР.

Планирование лечения и лечение

Подготовка пациентов к радиохирургии проводилась по стандартной методике. МРТ-изображения переносились в систему Leksell Gamma Plan для оконтуривания образования и планирования лечения. В GTV (gross tumor volume) включалась кольцевидная, гипоинтенсивная в режиме T₂, область

вокруг ткани каверномы (гемосидериновое кольцо, ГСК). В связи с выявлением взаимосвязи между облучением ГСК и развитием НПР, его в дальнейшем стали исключать из GTV [8]. Пациентам проводилась радиохирургия со средней предписанной дозой (ПД) 18,9 Гр (от 15 до 25 Гр) в зависимости от объема КМ по 50–62 % изодозной кривой. Дозиметрическое планирование проводилось в системе Leksell Gamma Plan (LGP). Лечение проводилось на Гамма-ноже трех моделей: Model C с 2005 по 2011 года, Perfexion — с 2011 по 2018 и Icon — с 2018 по 2023.

Контрольное обследование

Первое контрольное обследование производилось через 6 мес после лечения, частота и интервал дальнейших наблюдений устанавливался в зависимости от полученных на первом контроле данных. Проводился волюметрический анализ объема мишени до и после РХ.

Оценка осложнений

Производилась оценка осложнений двух типов — отека и некроза ткани головного мозга.

Отек определялся нами как область диффузного, гиперинтенсивного в режиме сигнала T₂ вокруг зоны облучения, возникшей не менее чем через 1 мес после РХ.

Радиационно-индуцированный некроз определялся как зона гипоинтенсивного в режиме сигнала T₁ вокруг зоны облучения (с краевым контрастированием при контрастном исследовании), возникшая через 6 и более месяцев после РХ.

Дозиметрический анализ

Первым автором были заново построены контуры каждой мальформации с включением и исключением гемосидеринового кольца. Для каждого из этих объемов, а также для матрицы (кубическая область вокруг мишени, в которой проводится детальный расчёт дозовых распределений), были построены гистограммы доза-объем (ГДО). ГДО были загружены в МИС ЦГН, из которой были затем выгружены в дополнение к предписанной дозе (ПД) и предписанной изодозе (ПИ), еще 12 показателей, извлеченных из ГДО (табл. 1).

Вычисление объемов

Ткань каверномы определялась как область гетерогенной плотности в режиме T₂. Объем гемосидеринового кольца высчитывался с помощью вычитания объема ткани каверномы из общего объема образования. В случаях, когда ГСК не определялось в режимах T₁/T₂, или не имело четких контуров за счет объемных отложений гемосидерина, для расчета доз использовался только объем ткани каверномы (рис. 1).

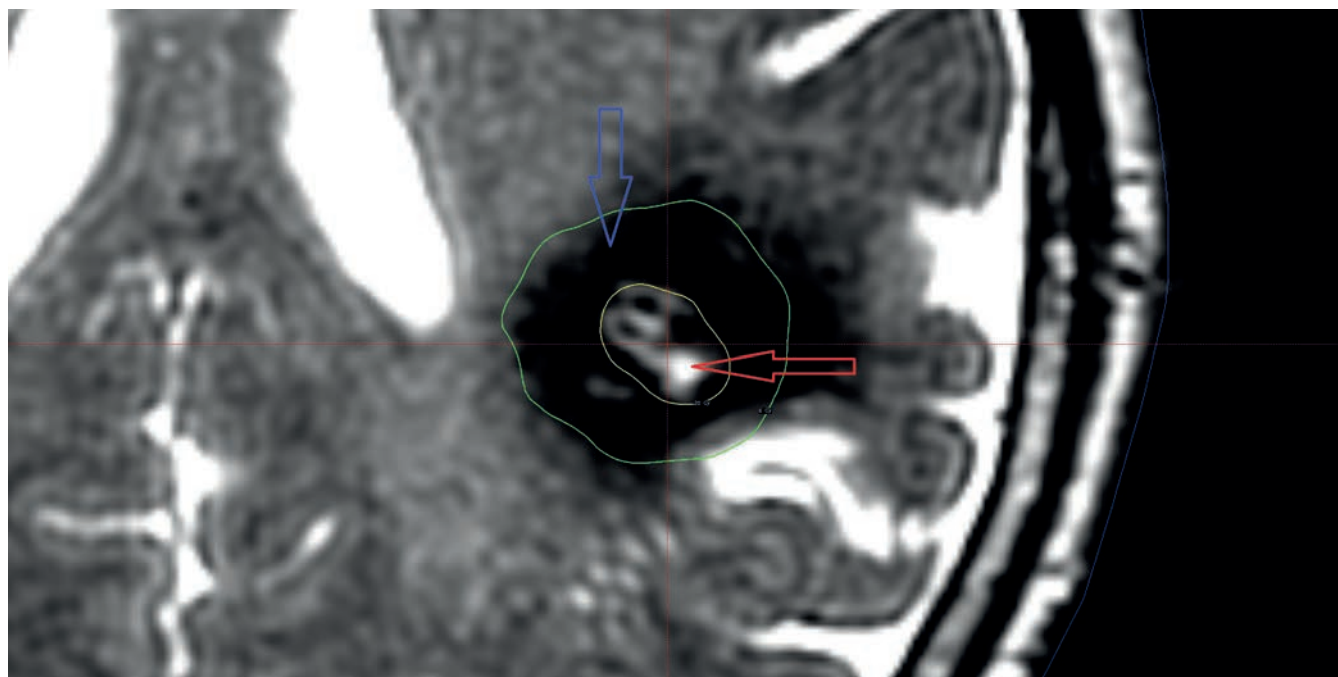


Рис. 1. План облучения субкортикальной КМ в области левой теменной доли: красная стрелка указывает на ткань КМ, на край которой была предписана доза в 20 Гр, синяя стрелка указывает на ГСК, исключенное из зоны РХ

Fig. 1. Plan for irradiation of subcortical cavernous malformation in the left parietal lobe: The red arrow indicates the CM tissue where a dose of 20 Gy was prescribed, while the blue arrow points to the planning target volume (PTV) excluded from the radiation zone

Таблица 1. Анализируемые дозиметрические показатели

Table 1. Dosimetric parameters included in the analysis

Параметр	Пояснение
ID _{max}	Максимальная полученная доза (с включением ГСК*)
ID _{min}	Минимальная полученная доза (с включением ГСК)
ID ₅₀	Доза, полученная 50 % объема мишени (с включением ГСК)
E _{vol}	Объем ткани каверномы (высчитывается вычитанием объема ГСК из объема мишени)
ED _{max}	Максимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)
ED _{min}	Минимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)
ED ₅₀	Доза, полученная 50 % ткани каверномы (с исключением ГСК)
EV _{12 Gy}	Объем ткани каверномы, получивший дозу 12 Гр (с исключением ГСК)
HS _{12 Gy}	Объем гемосидеринового кольца, получивший дозу 12 Гр
M _{8 Gy}	Объем матрицы облучения, получивший 8 Гр (с включением ГСК)
M _{12 Gy}	Объем матрицы облучения, получивший 12 Гр (с включением ГСК)
ME _{vol 12 Gy}	Объем здоровых тканей внутри матрицы, получивший 12 Гр (высчитывается вычитанием объема мишени (с исключением ГСК) из объема матрицы)

*ГСК — гемосидериновое кольцо

Статистический анализ

Дозиметрические показатели были проанализированы с помощью метода логистической регрессии по исходу «наличие постлучевого отека». Доверительный интервал для регрессионной кривой составил 95 %. Значимость оценивалась на уровне $p < 0,05$. Анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics версии 23.

Результаты

Пациенты

Собраны данные об исходах после радиохирургии у 67 пациентов из 123 (54,5 %). Средний срок наблюдения составил $34,7 \pm 33,1$ месяцев (от 6 мес до 6 лет). Было выявлено 19 случаев постлучевого отека (28,3 %) и 2 случая постлучевого некроза (2,9 %).

Таблица 2. Характеристика анализируемой группы пациентов
Table 2. Patient characteristics

Характеристика пациентов	N/среднее	%/Диапазон
Пол		
М	24	35,80 %
Ж	43	64,20 %
Возраст на момент СРХ	37,2±15,2	9-70
Локализация КМ		
Субкортикально	19	28,3 %
Базальные ганглии	16	26,8 %
Ствол	20	29,8 %
Мозжечок	12	17,9 %
Объем мишени (см³)	0,835±1	0,01-5,2
Класс по Zabramsky		
I	6	9,10 %
II	44	65,60 %
III	17	25,30 %
IV	0	0,00 %
Венозная ангиома рядом в зоне облучения		
Да	36	53,70 %
Нет	31	46,30 %
Предписанная доза		
15 Гр	11	16,40 %
16 Гр	14	20,80 %
17 Гр	1	1,40 %
18 Гр	12	17,90 %
20 Гр	14	20,80 %
22 Гр	2	2,90 %
24 Гр	5	7,40 %
25 Гр	7	10,40 %
26 Гр	1	2,00 %
Предписанная изодоза	50,4±5,6 %	35–69,8 %

У 10 пациентов за время наблюдения было выявлено кровоизлияние из облученной КМ (14,9 %). Размеры КМ на момент последнего обследования не изменились в 35 случаях (52,2 %), уменьшились в 23 случаях (34,3 %), увеличились в 9 случаях (13,4 %). Данные об анализируемой группе пациентов и проведенном лечении представлены в табл. 2.

Результаты регрессионного анализа

Двенадцать описанных дозиметрических показателей проанализированы методом симультанной пошаговой бинарной логистической регрессии для исхода «постлучевой отек».

Значимыми предикторами в данном анализе являлись: ID_{min}, ID₅₀, ED_{min}, ED₅₀, M_{08Gy}, M_{12Gy} (OR > 1, p < 0,05). Чувствительность модели составила 92 %, специфичность — 75 % по таблице классификаций. Значение R-квадрата Кокса и Снеллена — 0,515. Степень согласия была интерпретирована нами как высокая. Значимость предикторов в модели вероятно была занижена в результате ошибки мультиколлинеарности (тест толерантности и VIF-тест).

Модель была проверена с помощью ROC-анализа — площадь под кривой составила 0.9, что говорит о высокой надежности модели (рис. 3). Данные были повторно проанализированы путем обратной и прямой пошаговых бинарных логистических регрессий — ID 50 также был определен как наиболее значимый предиктор развития постлучевого отека.

Регрессионный анализ не удалось провести для таких осложнений, как постлучевой некроз и гидроцефалия, из-за отсутствия случаев данных осложнений. Число кровоизлияний после РХ в пределах срока наблюдения также было слишком мало для включения в анализ. Два наблюдения постлучевых некрозов отмечены у пациентов, пролеченных ПД 20 и 22 Гр.

		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	Значимость	Exp (B)	95% доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a	IDMIN	1,418	,579	6,006	1	,014	4,128	1,328	12,827
	IDMAX	-1,358	3,313	,168	1	,682	,257	,000	170,139
	ID50	-2,026	,898	5,088	1	,024	,132	,023	,767
	EDVOL	4,433	5,839	,576	1	,448	84,154	,001	7861146,357
	EDMIN	-1,073	,459	5,463	1	,019	,342	,139	,841
	EDMAX	,779	3,331	,055	1	,815	2,180	,003	1490,916
	ED50	2,604	1,055	6,088	1	,014	13,518	1,708	106,969
	EV12GY	-1,973	6,781	,085	1	,771	,139	,000	82192,348
	HS12GY	-2,062	3,928	,276	1	,600	,127	,000	280,602
	M08GY	-5,079	2,325	4,774	1	,029	,006	,000	,593
	M12GY	7,439	3,343	4,953	1	,026	1701,761	2,430	1191855,291

Рис. 2. Результаты регрессионного анализа для группы описанных дозиметрических показателей (скриншот).
* — подчеркнуты статистически значимые показатели

Fig. 2. Results of regression analysis for the described dosimetric parameters group

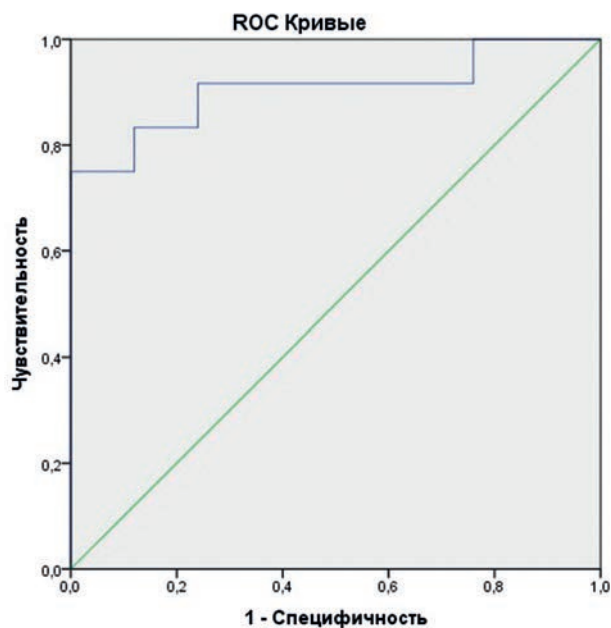


Рис. 3. Данные ROC-анализа для представленной регрессионной модели

Fig. 3. ROC analysis data for the presented regression model

Обсуждение

РХ при КМ является безопасным методом лечения, с частотой осложнений, обычно не превышающей 10 %. Множество работ посвящены анализу структуры НПП после РХ каверном и выявлению факторов, влияющих на их частоту [8]. Для построения предикторной модели, в рамках которой возможно прогнозирование осложнений для конкретного случая РХ, требуется введение и проверка дополнительных параметров. Несколько относительных индексов были предложены в работе Pieadade: к ним относятся градиентный индекс, индекс конформности, сигма-индекс неомогенности [9].

Относительные индексы несут в себе риск математических погрешностей, вероятно более точным является использование абсолютных дозиметрических показателей. В последнем докладе Американской ассоциации медицинских физиков рекомендуется расширить число параметров, указываемых при описании процедуры РХ. В частности, рекомендуется указание дозы на определенный процент объема мишени [10]. В нашей работе доза на 50 % объема мишени была выделена как независимый предиктор возникновения отека ГМ после РХ. Значение облучения гемосидеринового кольца КМ для формирования НПП осложнений было также определено уже давно — рекомендации по исключению ГСК из плана облучения позволили сократить число постлучевых осложнений, но конкретные безопасные значения дозового распределения на ГСК пока не были определены [11].

Доза на здоровые ткани также играет большую роль в формировании постлучевых реакций — в работе Milano et al несколько параметров являлись предикторами возникновения постлучевых отеков и некрозов: объем мишени и здоровой ткани, получивший 12, 20 и 24 Гр [12]. Возможным риском при РХ КМ является образование радиационно-индуцированных КМ, который считается более высоким у пациентов с выявленной мутацией в гене CCM [13], но в нашей серии данного осложнения не наблюдалось. Несмотря на значительное количество данных по данной тематике, пока не была создана верифицированная и точная модель прогнозирования НПП при РХ каверном. По оценкам Dumot et al, частота увеличения сигнала T_2 на МРТ в зоне облучения составляет около 11,1 %, что свидетельствует о сохраняющемся повреждающем действии РХ в достаточно большом количестве случаев и заставляет искать способы увеличения безопасности лечения и снижения повреждающего эффекта на здоровые ткани [14].

Предписанная или краевая доза, а также объем мишени были выделены как независимые предикторы осложнений (отека и некроза) в работах, посвященных РХ КМ, артериовенозных мальформаций и метастазов опухолей [14–17]. Краевая/предписанная доза более 13 Гр и объем каверномы более 0,7 см³ являлись значимыми предикторами осложнений по данным Dumot et al [14]. Схожие показатели являлись предикторами перитуморального отека в работе Novotny et al [17].

Выводы

В случаях глубинного расположения КМ микрохирургическое удаление сопряжено с высоким риском осложнений. РХ в таких случаях может предложена как безопасная альтернатива микрохирургии.

Выявление дозиметрических предикторов постлучевых осложнений позволит усовершенствовать алгоритм принятия клинических решений при РХ КМ и повысить безопасность и эффективность радиохирургического лечения пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга. Дальнейшие исследования на более многочисленных группах пациентов, а также сбор и изучение дополнительных факторов, влияющих на частоту осложнений необходимы для подтверждения полученных нами данных и формулировки рекомендаций.

Список литературы / References

1. Goldstein HE, Solomon RA. Epidemiology of cavernous malformations. Handbook of Clinical Neurology. 2017;241-7. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63640-9.00023-0>
2. Lunsford LD, Niranjan A, Kano H, et al. Leksell stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. Progress in Neurological Surgery. 2019;260-6. <https://doi.org/10.1159/000493072>

3. Flemming KD, Lanzino G. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Neurology*. 2019;93(21):921-2. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008516>
4. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, et al. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions. *J Neurosurg*. 2018;130(6):1817-1825. <https://doi.org/10.3171/2017.5.jns17776>
5. Balentova S, Adamkov M. Molecular, Cellular and Functional Effects of Radiation-Induced Brain Injury: A review. *Int J Molec Sci*. 2015;16(11):27796-815. <https://doi.org/10.3390/ijms161126068>
6. Голанов АВ, Костюченко ВВ. Проблемы сбора информации. Информационная система ЦГНМ. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже. 2018;438-66.
Golanov AV, Kostyuchenko VV. Problems of information gathering. Gamma Knife Centre Database. 2018;438-66. (In Russ.).
7. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422-2. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0422>
8. Uysal E, Cine HS, Sahin C. Making stereotactic radiosurgery decisions by calculating the probability of perilesional edema in cavernomas. *PubMed*. 2023;27(22):10917-25. https://doi.org/10.26355/eurrev_202311_34459
9. Piedade PA. Volume-dose indexes and dose prescription descriptive review of radiosurgery planning. *Brazilian J Radiat Sci*. 2019;7(3B). <https://doi.org/10.15392/bjrs.v7i3b.889>
10. Benedict S. MO-E-224A-02: Stereotactic Body Radiation Therapy: (1) Highlights of the AAPM Task Group Report 101 on SBRT. *Med Phys*. 2006;33(6Part15):2176. <https://doi.org/10.1118/1.2241475>
11. St George EJ, Perks J, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery XIV: the role of the hemosiderin "ring" in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis. *Br J Neurosurg*. 2002;16(4):385-91. <https://doi.org/10.1080/026886902100007632>
12. Milano MT, Sharma M, Soltys SG, et al. Radiation-Induced Edema after Single-Fraction or Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Meningioma: A Critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):344-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.03.026>
13. Koester SW, Rhodenhiser EG, Dabrowski SJ, et al. Radiation-Induced Cerebral Cavernous Malformations: A Single-Center Experience and Systematic Literature review. *World Neurosurg*. 2023;179:222-32. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.08.036>
14. Dumot C, Mantziaris G, Dayawansa S, et al. Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2023;9(3):221-9. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002380>
15. Barillaro A, Caroprese M, Cella L, et al. Stereotactic radiation therapy for brain metastases: factors affecting outcomes and radiation necrosis. *Cancers*. 2023;15(7):2094. <https://doi.org/10.3390/cancers15072094>
16. Lee CC, Wang WH, Yang HC, et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation. *Sci Rep*. 2019;9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56119-1>
17. Novotný J Jr, Kollová A, Liščák R. Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg*. 2006;105(Supplement):120-26. <https://doi.org/10.3171/sup.2006.105.7.120>

Вклад авторов

Семенов Д.Э.: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, обзор публикаций по теме
Костюченко В.В.: разработка дизайна статьи, редактирование
Голанов А.В.: разработка дизайна статьи, редактирование
Белоусова О.Б.: разработка дизайна статьи, редактирование
Коледова Ю.В.: графическое представление данных, сбор и анализ материала

Authors' contributions

Semenov D.E.: Article design development, writing the text, literature review on the topic.
Kostyuchenko V.V.: Article design development, editing.
Golanov A.V.: Article design development, editing.
Belousova O.B.: Article design development, editing.
Koledova Y.V.: Data visualization, data collection and analysis.

Information about the authors

Denis E. Semenov, <https://orcid.org/0000-0001-9105-671X>
Valeriy V. Kostyuchenko, <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>
Andrey V. Golanov, <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Olga B. Belousova, <https://orcid.org/0000-0003-4908-8923>
Yulia V. Koledova, <https://orcid.org/0000-0003-4185-7150>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Оригинальная статья.
Поступила: 19.06.2024.
Принята к публикации: 01.08.2024.
Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.
Conflict of interests. Not declared.
Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.
Article type: Original article.
Received: 19.06.2024.
Accepted for publication: 01.08.2024.
Published online: 26.12.2024.