

Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Марат Фаязович Урманцев urmantsev85@mail.ru

Введение. Рак мочевого пузыря – серьезная проблема современной онкоурологии по причине ежегодного роста числа диагностируемых злокачественных новообразований мочевого пузыря. Хирургическому лечению подлежат мышечно-инвазивная и немышечно-инвазивная формы рака высокого риска, при этом «золотым стандартом» служит открытая радикальная цистэктомия. Серьезную конкуренцию данному методу составляют лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия. На сегодняшний день роботическая методика удаления мочевого пузыря является наименее изученной, несмотря на то что представляется наиболее технологичной и современной.

Цель исследования – анализ собственных результатов применения робот-ассистированных вмешательств при мышечно-инвазивном и немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря высокого риска, а также изучение данных литературы об использовании робот-ассистированной радикальной цистэктомии в лечении злокачественных новообразований мочевого пузыря.

Материалы и методы. На базе клиники Башкирского государственного медицинского университета проведено проспективное исследование с участием 70 больных, которым установлен диагноз рака мочевого пузыря (T1–T4). Пациентам была проведена робот-ассистированная радикальная цистэктомия с различными вариантами деривации мочи.

Результаты. Проанализированы и оценены исходы робот-ассистированной радикальной цистэктомии. Первичными конечными точками явились 30- и 90-дневные осложнения по системе Clavien–Dindo. По вторичным показателям робот-ассистированная радикальная цистэктомия продемонстрировала низкую продолжительность операции, интраоперационную кровопотерю.

Заключение. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия составляет серьезную конкуренцию открытым и лапароскопическим вмешательствам по ранним и отдаленным периоперационным показателям. Данная методика показала свою рентабельность в лечении рака мочевого пузыря, продемонстрировав достаточный уровень эффективности и безопасности.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря высокого риска, робот-ассистированная радикальная цистэктомия, открытая радикальная цистэктомия, лапароскопическая радикальная цистэктомия

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология 2022;18(2):123–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128

The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, M.R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Marat Fayazovich Urmantsev urmantsev85@mail.ru

Background. Bladder cancer is a serious problem of modern oncology due to the annual increase in the number of diagnosed malignant neoplasms of the urinary system. High-risk muscle-invasive and non-muscle-invasive forms are subject to surgical treatment, while open radical cystectomy serves as the “gold standard”. Laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy are serious competitors to this method. To date, the robotic method of removing the bladder is the least studied, despite the fact that it seems to be the most technologically advanced and modern.

Aim. To analyze the own results of the use of robot-assisted interventions in high-risk musculoskeletal and non-musculoskeletal invasive bladder cancer, as well as to study the literature on the use of robot-assisted radical cystectomy in the treatment of malignant neoplasms of the bladder.

Materials and methods. A prospective study was conducted on the basis of the clinic of the Bashkir State Medical University with the participation of 70 patients who were diagnosed with bladder cancer (T1–T4). The subjects underwent a robot-assisted radical cystectomy with various variants of urine derivation.

Results. At the end of the study, the outcomes after robot-assisted radical cystectomy were analyzed and evaluated. The primary endpoints were 30- and 90-day complications of the Clavien–Dindo system. According to secondary indicators, robot-assisted radical cystectomy demonstrated a low duration of surgery, intraoperative blood loss.

Conclusion. Robot-assisted radical cystectomy is a serious competitor to open and laparoscopic interventions for early and long-term perioperative indicators. This technique has shown its profitability in the treatment of bladder cancer, demonstrating a sufficient level of effectiveness and safety.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer, robot-assisted radical cystectomy, open radical cystectomy, laparoscopic radical cystectomy

For citation: Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):123–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128

Введение

Ежегодно диагностируют более 500 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря у лиц обоего пола и всех возрастных категорий. Распространенность опухоли составляет 3 % от всех злокачественных новообразований среди населения [1].

Стандартом хирургического лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) высокого риска является радикальная цистэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Деривация мочи при этом реализуется экстра- и интракорпоральными способами с помощью реконструкций мочевого пузыря, формирования кондуитов и стом.

Открытая радикальная цистэктомия (ОРЦ) — общепризнанный в мировом медицинском сообществе стандарт оперативной помощи больным МИРМП и НМИРМП, в то же время данная манипуляция связана со значительными периоперационными осложнениями, более длительным пребыванием больных в стационаре [2] и повышенной смертностью [3].

В целях снижения количества хирургических осложнений после открытой цистэктомии стали разрабатываться методы малоинвазивных вмешательств [4]. Лапароскопическая (ЛРЦ) и робот-ассистированная (РАРЦ) радикальная цистэктомия демонстрируют меньшие хирургические осложнения, что доказано в ряде крупных исследований [5–8]. Малоинвазивные операции хорошо зарекомендовали себя в урологической практике, что подтверждается их активной конкуренцией с традиционным открытым вмешательством.

В то же время РАРЦ представляется более перспективным методом по сравнению с ЛРЦ, обладая целым рядом технических и функциональных преимуществ [9]. В последнее время прослеживается тенденция к увеличению интереса к РАРЦ со стороны урологического сообщества, что повлекло за собой рост частоты применения данного вмешательства при выборе лечения МИРМП и НМИРМП [10, 11]. Большинство име-

ющихся на сегодня исследований по изучению РАРЦ обладают серьезными недостатками, среди которых небольшая выборка пациентов, низкое количество сравниваемых хирургических критериев.

Цель исследования — анализ 30- и 90-дневных хирургических осложнений у пациентов после РАРЦ. Вторичными критериями оценки метода выступили периоперационные результаты, к которым относятся длительность операции, интраоперационная кровопотеря, время пребывания в стационаре, показатели активности желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

На базе клиники Башкирского государственного медицинского университета проведено рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование, сравнивающее хирургические критерии после РАРЦ. Целью исследования была проверка гипотезы, что функциональные и технические показатели РАРЦ (высокая подвижность, увеличенный диапазон движений, фильтрация тремора, трехмерная визуализация) могут позволить добиться более низкой частоты периоперационных осложнений.

В испытании могли участвовать все больные МИРМП или НМИРМП в возрасте от 42 до 79 лет с показаниями к выполнению радикальной цистэктомии. Набор пациентов проводили с 01.10.2021 до 01.04.2022. Средний возраст пациентов составил 68,6 (42–79) года. В исследовании приняли участие 70 больных, из них 62 пациента с МИРМП и 8 пациентов с НМИРМП (табл. 1).

Для оценки статистических различий использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); если данные не подчинялись нормальному распределению, применяли непараметрический дисперсионный анализ.

Илеоконduit по Вricker был сформирован 67 пациентам, 3 больным проведена ортотопическая илеоцистопластика с формированием неоцистиса по методике Studer (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов ($n = 70$)

Table 1. Characteristics of patients ($n = 70$)

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (среднее квадратичное отклонение), лет Mean age (standard deviation), years	68,6 ($\pm 7,9$)
Средний индекс массы тела (среднее квадратичное отклонение), кг/м ² Mean body mass index (standard deviation), kg/m ²	24,5 ($\pm 4,1$)
Число мужчин, n (%) Male, n (%)	65 (92,8)
Анестезиологический риск по классификации ASA, n (%): Anesthesiologic risk evaluated using the ASA classification, n (%):	
ASA1	6 (8,6)
ASA2	41 (58,6)
ASA3	23 (32,8)
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%):	
немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря non-muscle-invasive bladder cancer	8 (11,4)
мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря muscle-invasive bladder cancer	62 (88,5)
Стадия, n : Stage, n :	
T0	—
Ta/T1/Tis	7
T2	29
T3	26
T4	8
Неoadъювантная химиотерапия, n Neoadjuvant chemotherapy, n	12

Примечание. ASA – Американское общество анестезиологов.
 Note. ASA – American Society of Anesthesiologists.

Таблица 2. Способы деривации мочи

Table 2. Type of derivation in experimental group

Деривация мочи Derivation	n (%)
Илеоконduit Ileal conduit	67 (95,7)
Уретерокутанеостома Ureterocutaneostomy	0
Неоцистис Neobladder	3 (4,2)

Первичными оцениваемыми критериями в исследовании выступили частоты 30- и 90-дневных осложнений после РАРЦ, классифицируемых по системе Clavien–Dindo. Вторичными конечными точками были выбраны периоперационные результаты.

Результаты

Осложнения. В группах 30-дневные осложнения заметно варьировали. После РАРЦ у пациентов наблюдались уросепсис ($n = 2$), кишечная непроходимость ($n = 1$), несостоятельность анастомоза ($n = 2$), недержание мочи ($n = 1$), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования ($n = 1$). После ЛРЦ обнаружены следующие осложнения: интраперитонеальный выпот ($n = 2$), уросепсис ($n = 3$), кишечная непроходимость ($n = 4$), несостоятельность анастомоза ($n = 1$), недержание мочи ($n = 2$), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования ($n = 1$). ОРЦ по аналогичным показателям уступала РАРЦ и ЛРЦ. После открытого вмешательства выявлены интраперитонеальный выпот ($n = 6$), уросепсис ($n = 4$), кишечная непроходимость ($n = 6$), травма прямой кишки ($n = 2$), несостоятельность анастомоза ($n = 6$), недержание мочи ($n = 5$) (табл. 3).

При интерпретации полученных результатов в рамках классификации Clavien–Dindo отмечено, что РАРЦ демонстрирует сопоставимое с ОРЦ и ЛРЦ количество 30-дневных осложнений (табл. 4). Статистически значимых различий между 3 группами не выявлено ($p > 0,05$).

У пациентов группы РАРЦ через 90 дней обнаружены уросепсис ($n = 1$), недержание мочи ($n = 2$), стриктура мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования ($n = 1$). У пациентов группе ЛРЦ отмечено наименьшее количество 90-дневных осложнений: 1 случай уросепсиса и 2 случая стриктуры мочеточника/гидронефроза, требующего дренирования. После ОРЦ выявлены следующие 90-дневные осложнения: интраперитонеальный выпот ($n = 3$), уросепсис ($n = 2$), кишечная непроходимость ($n = 2$) (см. табл. 3). По системе Clavien–Dindo РАРЦ оказалась сопоставима с ОРЦ и ЛРЦ по частоте 90-дневных осложнений (см. табл. 4). В результате анализа не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Периоперационные результаты. Средняя длительность РАРЦ была больше, чем ОРЦ (220 мин против 160 мин), но меньше, чем ЛРЦ (220 мин против 260 мин) ($p < 0,05$). По среднему объему интраоперационной кровопотери РАРЦ также продемонстрировала лучшие показатели по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ (280 мл против 536 и 304 мл соответственно) ($p < 0,05$). Робот-ассистированное вмешательство сопоставимо с лапароскопическим и открытым по среднему времени отхождения кишечных газов (3,6 дня против 3,9 и 3,7 дня соответственно) и госпитализации (10,9 дня против 15,5 и 13,2 дня соответственно) ($p > 0,05$). В то же время РАРЦ и ЛРЦ значимо не различались по времени перехода к твердой пище ($p > 0,05$). Общая смертность в группе РАРЦ составила 4,2 % (3/70), в группе ЛРЦ – 7,35 % (5/68), в группе ОРЦ – 7,6 % (5/66), что демонстрирует

Таблица 3. Послеоперационные осложнения в исследуемых группах, n

Table 3. Postoperative complications in experimental groups, n

Осложнение Complication	Открытая радикальная цистэктомия Open radical cystectomy		Робот-ассистированная радикальная цистэктомия Robot-assisted radical cystectomy		Лапароскопическая радикальная цистэктомия Laparoscopic radical cystectomy	
	0–30 дней 0–30 days	30–90 дней 30–90 days	0–30 дней 0–30 days	30–90 дней 30–90 days	0–30 дней 0–30 days	30–90 дней 30–90 days
Инфекционные Infectious						
Внутрибрюшинная экссудация Intra-abdominal collection	6	3	0	0	2	0
Уросепсис Urosepsis	4	2	2	1	3	1
Желудочно-кишечные Gastrointestinal						
Кишечная непроходимость Ileus	6	2	1	0	4	0
Повреждение прямой кишки Rectal injury	2	0	0	0	0	0
Несостоятельность анастомоза Anastomotic bowel leak	6	0	2	0	1	0
Урогенитальные Genitourinary						
Энурез Urine leak	5	0	1	2	2	0
Стриктуры мочеточника/гидронефроз, требующий дренирования Ureteric stricture/hydronephrosis requiring drainage	0	0	1	1	1	2

Таблица 4. Первичные конечные точки, n

Table 4. Primary clinical end points, n

Осложнение по классификации Clavien–Dindo Complication of the Clavien–Dindo system	30 дней 30 days				90 дней 90 days			
	Открытая радикальная цистэктомия Open radical cystectomy	Робот-ассистированная радикальная цистэктомия Robot-assisted radical cystectomy	Лапароскопическая радикальная цистэктомия Laparoscopic radical cystectomy	p	Открытая радикальная цистэктомия Open radical cystectomy	Робот-ассистированная радикальная цистэктомия Robot-assisted radical cystectomy	Лапароскопическая радикальная цистэктомия Laparoscopic radical cystectomy	p
I	7	1	5	>0,05	4	1	3	>0,05
II	11	3	5	>0,05	3	2	3	>0,05
III	9	3	9	>0,05	2	1	2	>0,05
IV	4	1	0	>0,05	0	0	0	–
V	2	1	0	>0,05	2	0	0	>0,05

Таблица 5. Вторичные конечные точки

Table 5. Secondary end points

Показатель Parameter	Открытая радикальная цистэктомия Open radical cystectomy	Робот-ассистированная радикальная цистэктомия Robot-assisted radical cystectomy	Лапароскопическая радикальная цистэктомия Laparoscopic radical cystectomy
Среднее время операции (среднее квадратичное отклонение), мин Mean operative time (standard deviation), min	160 (± 45)	220 (± 51)	260 (± 64)
Средний объем интраоперационной кровопотери (среднее квадратичное отклонение), мл Mean estimated blood loss (standard deviation), ml	536 (± 467)	280 (± 214)	304 (± 229)
Среднее время отхождения кишечных газов (среднее квадратичное отклонение), дни Mean time to flatus (standard deviation), days	3,7 (± 1,5)	3,6 (± 1,7)	3,9 (± 2,0)
Среднее время перехода к твердой пище (среднее квадратичное отклонение), дни Mean time to oral solids (standard deviation), days	4,5 (± 3,4)	4,0 (± 2,6)	4,0 (± 2,8)
Среднее время госпитализации (среднее квадратичное отклонение), дни Mean length of stay (standard deviation), days	13,2 (± 5,5)	10,9 (± 5,9)	15,5 (± 5,3)
Общая смертность, <i>n</i> Overall mortality, <i>n</i>	5	3	5

незначительное преимущество робот-ассистированного вмешательства ($p < 0,05$) (табл. 5).

Обсуждение

Текущее состояние малоинвазивной хирургии в урологии характеризуется высокой актуальностью и перспективностью. Такое явление вполне обосновано по причине стагнации традиционных методов хирургического лечения патологий мочевого пузыря. В конце 1990-х — начале 2000-х годов произошел резкий скачок числа оперативных вмешательств при лечении урологических заболеваний ввиду появления прорывного на тот момент метода робот-ассистированного метода. Прямым конкурентом РАРЦ была и остается ЛРЦ, отодвигая ОРЦ на задний план. Высокая технологичность метода, казалось, должна обеспечивать абсолютное преимущество по всем направлениям хирургических критериев. Тем не менее требуется значительное количество доказательств эффективности, которые основываются на достоверных анализах клинических испытаний. Наше исследование является одним из немногих, в котором сравниваются все 3 метода хирургического лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска. Полученные результаты, как и в значительном большинстве других работ по данной тематике, демонстрируют превосходство РАРЦ над ЛРЦ и ОРЦ по показателям хирургических

критериев, за исключением времени операции. В исследованиях D. Feng и соавт. и T. Fonseka и соавт. Показаны большие операционное время и объем гемотрансфузий, но меньшая продолжительность госпитализации при РАРЦ [12, 13]. Также ряд авторов отмечают сопоставимость ранних онкологических исходов РАРЦ и ЛРЦ, которые прогностически более благоприятны, чем после ОРЦ. В работах M.S. Khan и соавт., T.H. Kim и соавт. по показателям поздних онкологических исходов отмечается отсутствие статистически значимой разницы между 3 методами по общей, раковоспецифической и безрецидивной выживаемости [14, 15]. Полученные нами результаты укрепляют позиции РАРЦ, приближая ее к основному методу при выборе лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска.

Заключение

Таким образом, РАРЦ является перспективным способом лечения МИРМП и НМИРМП высокого риска. Полученные нами данные демонстрируют эффективность и целесообразность применения РАРЦ по показателям 30- и 90-дневных осложнений. Низкий уровень периоперационных хирургических осложнений показал надежность данного метода, что открывает новые возможности для дальнейшего развития робот-ассистированных манипуляций в практической онкоурологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory (December, 2020). Bladder Source: Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>.
2. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55(1):164–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.031
3. Lowrance W.T., Rumohr J.A., Chang S.S. et al. Contemporary open radical cystectomy: analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2008;179(4):1313–8. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.084
4. Ukimura O., Moinzadeh A., Gill I.S. Laparoscopic radical cystectomy and urinary diversion. *Curr Urol Rep* 2005;6(2):118–21. DOI: 10.1007/s11934-005-0078-2
5. Bochner B.H., Sjoberg D.D., Laudone V.P. A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. *N Engl J Med* 2014;371(4):389–90. DOI: 10.1056/NEJMc1405213
6. Khan M.S., Gan C., Ahmed K. et al. A Single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2016;69(4):613–21. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.038
7. Novara G., Catto J.W., Wilson T. et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol* 2015;67(3):376–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.007
8. Гулиев Б.Г., Болокотов Р.Р. Сравнительный анализ результатов робот-ассистированной и открытой радикальной цистэктомии. *Вестник урологии* 2020; 8(1):59–68. [Guliev B.G., Bolokotov R.R. Robot-assisted and open radical cystectomy: comparative analysis of results. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2020;8(1):59–68. (In Russ.)]. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-59-68
9. Challacombe B.J., Bochner B.H., Dasgupta P. et al. The role of laparoscopic and robotic cystectomy in the management of muscle-invasive bladder cancer with special emphasis on cancer control and complications. *Eur Urol* 2011;60(4):767–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.012
10. Gill I., Cacciamani G. The changing face of urologic oncologic surgery from 2000–2018 (63141 patients) – impact of robotics. *Eur Urol* 2019;199:e656–7. DOI: 10.1016/S1569-9056(19)30485-3
11. Mistretta F.A., Luzzago S., Musi G. et al. Minimally invasive *versus* open radical cystectomy: long term oncologic outcomes compared. *Transl Androl Urol* 2020;9(3):1006–8. DOI: 10.21037/tau-2020-03
12. Feng D., Li A., Hu X. et al. Comparative effectiveness of open, laparoscopic and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol* 2020;72(3):251–64. DOI: 10.23736/S0393-2249.20.03680-2
13. Fonseka T., Ahmed K., Froggi S. et al. Comparing robotic, laparoscopic and open cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(1):41–8. DOI: 10.4081/aiaa.2015.1.41
14. Khan M.S., Omar K., Ahmed K. et al. Long-term oncological outcomes from an early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2020;77(1):110–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.027
15. Kim T.H., Sung H.H., Jeon H.G. et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic, and robot-assisted approaches. *J Endourol* 2016;30(7):783–91. DOI: 10.1089/end.2015.0652

Вклад авторов

В.Н. Павлов: разработка дизайна исследования;
М.Ф. Урманцев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
М.Р. Бакеев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.N. Pavlov: developing the research design;
M.F. Urmantsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
M.R. Bakeev: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>
М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>
М.Р. Бакеев / M.R. Bakeev: <https://orcid.org/0000-0002-4160-2820>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 17 от 29.03.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 17 dated 29.03.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.04.2022. Принята к публикации: 19.06.2022.

Article submitted: 06.04.2022. Accepted for publication: 19.06.2022.