

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62»; Россия, 143423 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

Введение. Циторедуктивная резекция почки (ЦРП) при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) в настоящее время используется нечасто, и в данный момент не определены прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при данном циторедуктивном хирургическом вмешательстве.

Цель исследования – определение факторов прогноза, влияющих на показатели выживаемости больных мПКР при выполнении ЦРП в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 32 пациента, которым была выполнена ЦРП на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и в Городском онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга за период с 2014 по 2022 г. Клинические данные из медицинских карт были получены и проанализированы ретроспективно, всем пациентам были проведены клинико-лабораторное, патоморфологическое исследования. Показатели выживаемости пациентов оценивали с помощью статистического метода анализа времени жизни (Survival analysis) с расчетом описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Мейера.

Результаты. Светлоклеточный вариант ПКР встречался у 84,4 % исследуемых, низкодифференцированные опухоли – у 21,9 %, синхронные метастазы – у 21,9 % и множественные метастазы – у 59,4 %. Благоприятный прогноз по IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) отмечен у 34,4 % больных. Наиболее часто были выявлены метастазы в легких (53,1 %), преобладающему числу пациентов (96,9 %) проводилась системная терапия таргетными препаратами. Продолжительность пребывания в стационаре составила $3,8 \pm 6,2$ дня, 30-дневная смертность достигла 3,1 %. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили 74 и 62 % соответственно.

Заключение. На данный момент не определена тактика проведения ЦРП при мПКР. В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели общей выживаемости пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также статуса ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ($p = 0,03$).

Ключевые слова: метастатический рак почки, прогностический фактор, циторедуктивная резекция почки

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В. Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):13–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-13-19>

Prognostic factors affecting survival rates for cytoreductive renal resection in patients with metastatic renal cell cancer

Dmitry V. Semenov^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Valery I. Shirokorad³, Stanislav V. Kostritsky³

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Moscow Region 143423, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semyonov sema.69@mail.ru

Background. Cytoreductive partial nephrectomy (CPN) for metastatic renal cell cancer (mRCC) is currently used infrequently and prognostic factors affecting survival rates for this cytoreductive surgery are currently undefined.

Aim. To determine the prognostic factors influencing the survival rates in mRCC patients when performing CPN in real clinical practice.

Materials and methods. The retrospective study included 32 patients who underwent CPN at the Municipal Oncologic Hospital No. 62 in Moscow and the Municipal Oncologic Dispensary in St. Petersburg from 2014 to 2022. Clinical data from medical records were obtained and analyzed retrospectively, all patients underwent clinical, laboratory, and pathomorphological examination. Patients' survival rates were evaluated using the statistical method of Survival Analysis with calculation of descriptive characteristics of life time in the form of a life table and construction of Kaplan–Meier curves.

Results. In the present study, clear-cell variant of CPN occurred in 84.4 %, low-differentiated tumors – 21.9 %; synchronous metastases – 21.9 % and multiple metastases 59.4 %. A favorable prognosis according to IMDC was noted in 34.4 % of patients. Lung metastases were detected most often (53.1 %), the predominant number of patients (96.9 %) were treated with systemic therapy with targeted drugs. The length of hospital stay was 3.8 ± 6.2 % days, 30-day mortality – 3.1 %. The 3- and 5-year overall survival rates were 74 % and 62 %, respectively.

Conclusion. The tactics for cytoreductive partial nephrectomy in mRCC are currently undefined. Multivariate analysis revealed an independent negative effect of gender ($p = 0.041$), bone ($p = 0.003$) and lung ($p = 0.022$) metastases, and ECOG status ($p = 0.03$) on overall survival rates.

Keywords: metastatic renal cancer, predictive factor, cytoreductive renal resection

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Prognostic factors affecting survival rates for cytoreductive renal resection in patients with metastatic renal cell cancer. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):13–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-13-19>

Введение

В настоящее время на долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 5 % всех новых случаев рака у мужчин и 3 % у женщин во всем мире, заболевание также входит в первую десятку наиболее распространенных новообразований в США [1]. Хотя большинство опухолей обнаруживаются на ранних стадиях развития и локализируются в почке, до 17 % впервые выявленных опухолей являются метастатическими. По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает более 140 тыс. человек от ПКР, и данная патология – 3-я по частоте смертности от рака [2]. При этом 2- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 29,3 и 15,5 % соответственно [3]. Пациентам, которые считаются оптимальными кандидатами для циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ), может быть проведена немедленная или отсроченная операция и системная терапия для достижения наилучших показателей ОВ [4]. Согласно рекомендациям [5, 6], таргетная терапия (ингибиторы тирозинкиназы) стала основным методом системного лечения метастатического ПКР (мПКР), однако ЦНЭ по-прежнему остается важным компонентом терапии на поздних стадиях заболевания [7]. Решение о циторедукции зависит от множества переменных, включая группы прогноза по IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), сопутствующие заболевания, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и гистологические подтипы опухоли [5, 8].

Исторически сложилось так, что циторедуктивным хирургическим вмешательством у пациентов группы благоприятного прогноза мПКР была ЦНЭ [9]; однако в редких случаях для циторедукции используется циторедуктивная резекция почки (ЦРП). Современные руководства не рекомендуют и не обсуждают ЦРП у пациентов с мПКР [10]. Несмотря на то что общие показатели выживаемости больных мПКР остаются низкими, предыдущие исследования продемонстрировали увеличение частоты проведения ЦРП [11]. Роль ЦРП в литературе остается неоднозначной, некоторые исследования носят исторический характер или ограничены по размеру выборки, а проспективных рандомизированных контролируемых исследований нет. Тем не менее предыдущие исследования показали, что ЦРП дает схожие онкологические результаты по сравнению с ЦНЭ у пациентов с мПКР [10, 12–14].

Учитывая изменение последних практических тенденций в отношении выбора циторедуктивного хирургического вмешательства, важно проанализировать прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных, перенесших ЦРП.

Материалы и методы

Характеристики пациентов, перенесших ЦРП, представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в исследовании преобладали мужчины (87,5 %), светлоклеточный вариант опухоли (84,4 %), а также умеренно-дифференцированные опухоли (53,1 %). Данные пациентов были консолидиро-

Таблица 1. Характеристика больных (n = 32)

Table 1. Characteristics of patients (n = 32)

Характеристика Characteristic	Число пациентов (%) Number of patients (%)	Характеристика Characteristic	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Пол: Gender:		Количество метастазов: Number of metastases:	
мужской male	28 (87,5)	солитарные solitary	2 (6,2)
женский female	4 (12,5)	единичные single	11 (34,4)
Возраст: Age:		множественные multiple	19 (59,4)
18–44 года 18–44 years	2 (6,25)	Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:	
45–59 лет 45–59 years	10 (31,25)	благоприятный favorable	5 (15,6)
60–74 года 60–74 years	18 (56,25)	промежуточный intermediate	16 (50)
>75 лет >75 years	2 (6,25)	неблагоприятный poor	11 (34,4)
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		Локализация метастазов: Metastatic site:	
0	1 (3,1)	в легких lungs	17 (53,1)
1	19 (59,4)	костях bones	11 (34,4)
2	8 (25,0)	печени liver	2 (6,2)
3	4 (12,5)	лимфатических узлах lymph nodes	10 (31,7)
Гистологический вариант: Histological type:		головном мозгу brain	3 (9,4)
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	27 (84,4)	Терапия: Therapy:	
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	5 (15,6)	ингибиторами тирозинкиназы tyrosine kinase inhibitors	31 (96,9)
Категория T: Category T:		ингибиторами контрольных точек иммунного ответа immune response checkpoint inhibitors	1 (3,1)
T1	27 (84,4)	Метастазэктомия Metastasectomy	6 (18,7)
T2	2 (6,2)	Лучевая терапия Radiation therapy	2 (6,2)
T3	3 (9,4)		
T4	0		
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	8 (25,0)		
G ₂	17 (53,1)		
G ₃	7 (21,9)		
Тип метастазов: Metastasis type:			
метахронные metachronous	25 (78,1)		
синхронные synchronous	7 (21,9)		

ваны в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox.

Результаты

Из 32 больных, включенных в исследование, светлоклеточный ПКР выявлен у 27 (84,4 %). Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC у 5 (15,6 %), 16 (50 %) и 11 (34,4 %) пациентов соответственно. Синхронные метастазы установлены у 7 (21,9 %) пациентов, солитарные, единичные и множественные метастазы – у 2 (6,2 %), 11 (34,4 %) и 19 (59,4 %) больных соответственно. Метастазы в лег-

кие выявлены у 53,1 %, в кости — у 34,4 %, в лимфатические узлы — у 31,7 % соответственно.

Показатели 3- и 5-летней ОВ составили 74 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 60–93,0) и 62 % (ДИ 44–87,5) соответственно, при этом медиана ОВ составила 81,1 мес (95 % ДИ 57,2 – не достигнут) соответственно (рис. 1).

Показатели 3- и 5-летней ОВ у мужчин составили 80,4 % (95 % ДИ 66,3–97,4) и 66,7 % (95 % ДИ 47,9–92,7) соответственно. У женщин показатель 1-летней выживаемости был равен 75,0 % (95 % ДИ 42,6–100,0). Медиана ОВ составила 81,1 мес (95 % ДИ 57,2 – не достигнут) и 24,7 мес (95 % ДИ 1 – не достигнут) у мужчин и женщин соответственно ($p = 0,023$) (рис. 2).

Показатели 3- и 5-летней ОВ при ECOG 0, 1, 2 составили 100,0 % (95 % ДИ 100,0–100,00) и 100,0 % (95 % ДИ 100,0–100,00); 75,1 % (95 % ДИ 56,6–99,7) и 47,8 % (95 % ДИ 28,2–81,1); 40,0 % (95 % ДИ 13,7–100,0) и 20,0 % (95 % ДИ 3,5–100,0) соответственно. При ECOG 3 показатели 3-летней ОВ составили 25,0 % (95 % ДИ 4,6–100,0). Медиана ОВ – 97,9; 50,6; 27,2 и 7,5 мес соответственно ($p = 0,012$) (рис. 3).

Из табл. 2 видно, что средний койко-день составил $3,8 \pm 6,2$, а показатели 30- и 90-дневной смертности – 3,1 и 9,3 % соответственно.

Однофакторный анализ показал, что у больных в группе ЦРП неблагоприятное влияние на прогноз ОВ

Таблица 2. Хирургические исходы ($n = 32$)

Table 2. Surgical outcomes ($n = 32$)

Показатель Indicator	Значение Meaning
Медиана наблюдения, лет Median of observation, year	$6,8 \pm 3,7$
Койко-день Length of Stay	$3,8 \pm 6,2$
Повторная госпитализация, n (%) Readmission, n (%)	2 (6,2)
Смертность, n (%) Mortality, n (%)	24 (75)
30-дневная, n (%) 30-day, n (%)	1 (3,1)
90-дневная, n (%) 90-day, n (%)	3 (9,3)

оказывали пол ($p = 0,043$) и ECOG-статус ($p = 0,023$). В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели ОВ пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также ECOG-статуса ($p = 0,03$) (табл. 3).

Таблица 3. Одно- и многофакторный анализ показателей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной резекции почки

Table 3. Single and multivariate analysis of survival rates in metastatic renal cell cancer patients when cytoreductive partial nephrectomy was performed

Фактор Factor	Число пациентов (%) Number of patients (%)	Отношение рисков (однофакторный анализ) Hazard ratio (single-factor analysis)	Отношение рисков (многофакторный анализ) Hazard ratio (multifactorial analysis)
Пол: Gender:			
мужчины male	28 (87,5)	–	–
женщины female	4 (12,5)	5,62 (1,05–29,26, $p = 0,043$)	49,95 (0,9883–2999,59, $p = 0,041$)
Метастазы: Metastases:			
в кости(-) bone(-)	21 (65,6)	–	–
в кости(+) bone(+)	11 (34,4)	1,68 (0,65–4,35, $p = 0,288$)	26,16 (3,00–227,90, $p = 0,003$)
в легкие(-) lungs(-)	15 (46,9)	–	–
в легкие(+) lungs(+)	17 (53,1)	2,61 (0,89–7,66, $p = 0,080$)	8,00 (1,35–47,57, $p = 0,022$)
ECOG-статус: ECOG status:			
0	1 (3,1)	–	–
1	19 (59,4)	2,35 (0,28–19,72, $p = 0,430$)	2,23 (0,19–25,57, $p = 0,520$)
2	8 (25,0)	4,87 (0,44–53,61, $p = 0,196$)	3,11 (0,21–45,53, $p = 0,407$)
3	4 (12,5)	18,68 (1,49–234,89, $p = 0,023$)	30,30 (1,33–689,30, $p = 0,032$)

Примечание. В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

Note. The table only presents factors with prognostic significance.

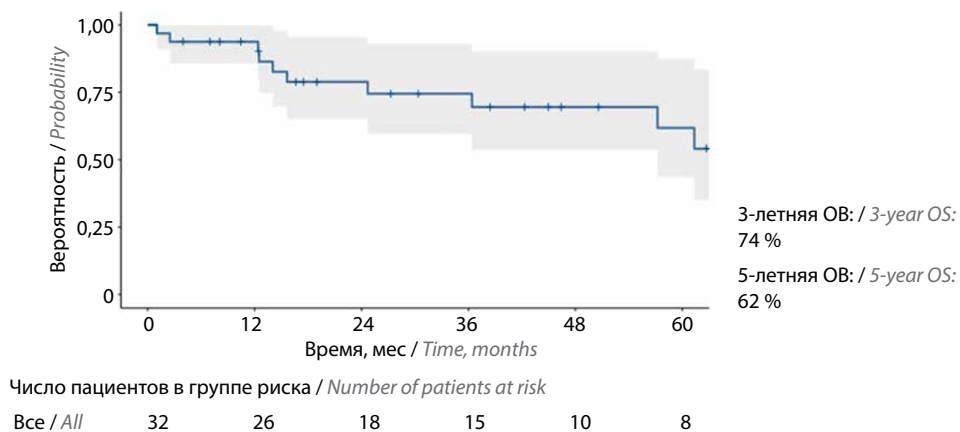


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных в группе циторедуктивной резекции почки (n = 32)

Fig. 1. Overall survival (OS) of patients in the cytoreductive renal resection group (n = 32)

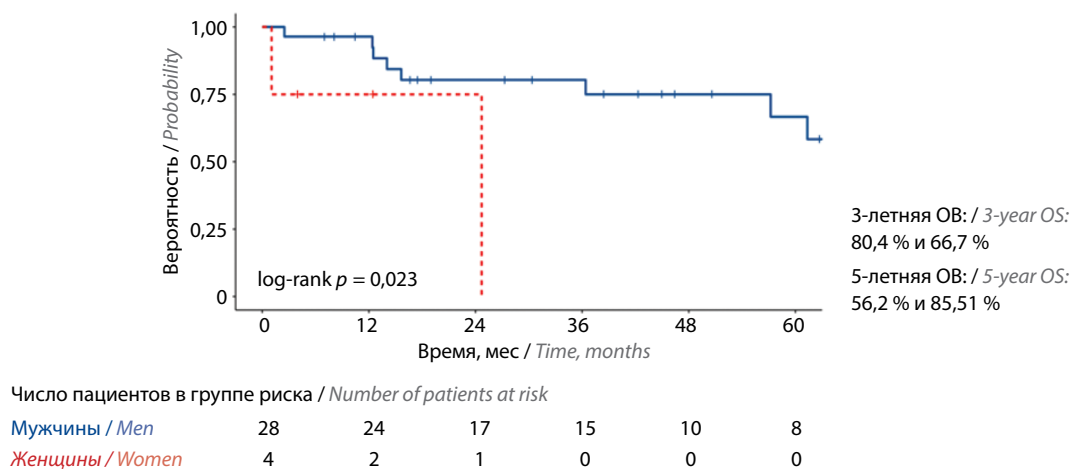


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от пола (n = 32)

Fig. 2. Overall survival (OS) of patients depending on gender (n = 32)

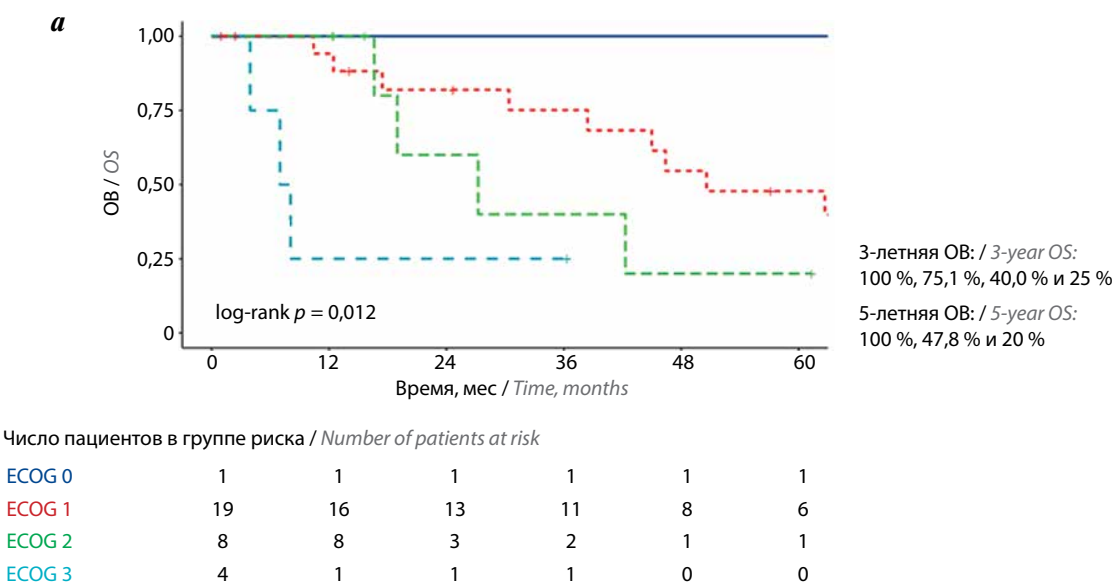


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от статуса ECOG (n = 32)

Fig. 3. Overall survival (OS) of patients depending on ECOG status (n = 32)

Обсуждение

На современном этапе ЦРП при мПКР применяется редко, и важно оценить эффективность данного хирургического метода лечения. Решение о проведении ЦРП при метастатическом процессе, по-видимому, определялось категорией Т [13]. J. Chen и соавт. обнаружили, что риск смерти у пациентов с мПКР при выполнении ЦРП с N1 был в 5,48 раза выше, чем у пациентов с N0, что говорит о том, что более высокая стадия и статус N1 имеют худшие исходы [15]. В нашей работе только у 2 (6,2 %) пациентов была выявлена категория N1. У пациентов с изолированным отдаленным метастазированием в нашем исследовании отмечены более высокие показатели 5-летней ОВ (56,2 %), что также подтверждено в работе А. Kutikov и соавт. [16]. Но в многофакторном анализе нет статистически значимых данных влияния количества метастазов на показатели выживаемости ($p = 0,060$).

У 11 (34,4 %) больных группы неблагоприятного прогноза по IMDC выполнена ЦРП. В мировой литературе нет данных о целесообразности выполнения данной циторедуктивной операции у такой сложной категории пациентов с мПКР. На наш взгляд, нужны дальнейшие исследования в реальной клинической практике. В предыдущих работах было высказано предположение, что при местно-распространенных больших опухолях риск снижения функции почек и смертности выше, по-

этому необходимо прилагать усилия для сохранения функции почек, если это возможно [17]. В нашей работе только 5 больным из 32 с категорией T2–3 были выполнены ЦРП. В исследовании, посвященном влиянию нефронсохраняющих операций на показатели выживаемости пациентов с мПКР, было выявлено, что только 1 % пациентов с размером первичной опухоли ≥ 7 см подверглись ЦРП [18]. А в нашем исследовании 10,7 % пациентов со стадией T2–3 были подвергнуты ЦРП. J. Tian и соавт. обнаружили, что средний размер опухоли был больше у пациентов, которым проводилась ЦНЭ, по сравнению с ЦРП (7,50 см против 4,95 см, $p < 0,001$ соответственно) [8, 19]. Учитывая преимущество ЦРП в отношении показателей выживаемости, отмеченное в литературе, светлоклеточный ПКР может быть положительным предиктором показателей ОВ у пациентов мПКР, что отличается от наших данных. Было показано, что коморбидность снижает показатели выживаемости пациентов с мПКР при выполнении ЦРП [20], что также подтверждается данными нашего исследования.

Заключение

На данный момент не определена тактика проведения ЦРП при мПКР. В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели ОВ пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также статуса ECOG ($p = 0,03$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11:79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
2. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
3. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2024. DOI: 10.5152/dir.2019.19125
4. Studentova H., Spisarova M., Kopova A. et al. The evolving landscape of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancers* 2023;15:3855. DOI: 10.3390/cancers15153855
5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
6. Kale H.P., Mays D.P., Nadpara P.A. et al. Economic burden of renal cell carcinoma among older adults in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2019;37:356.e19–e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.01.016
7. Flanigan R.C., Campbell S.C., Clark J.I., Picken M.M. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:385–90. DOI: 10.1007/s11864-003-0039-2
8. Tian J., Zeng X., Zhu J. et al. Cytoreductive partial and radical nephrectomies provide equivalent oncologic outcomes in T1–2M1 renal cell carcinoma. *Transl Cancer Res* 2023;12:301–9. DOI: 10.21037/tcr-22-1389
9. Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol* 2010;26:167–76. DOI: 10.4103/0970-1591.65381
10. Shahait M., Mukherji D., El-Hout Y. Partial nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: where do we stand? *Indian J Urol* 2015;31:102–5. DOI: 10.4103/0970-1591.154300
11. Lenis A.T., Salmasi A.H., Donin N.M. et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36:78.e21–e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.030
12. Karam J.A., Babaian K.N., Tannir N.M. et al. Role of partial nephrectomy as cytoreduction in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Minerva Urol Nephrol* 2015;67:149–56. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.440
13. Hauser N., Giakas J., Robinson H. et al. Utilization of partial cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Med* 2024;13(19):5767. DOI: 10.3390/jcm13195767
14. Chen J., He Q., Liu W. et al. The effect of cytoreductive partial nephrectomy in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Interv Aging* 2020;15:431–9. DOI: 10.2147/cia.s243902
15. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
16. Dey S., Hamilton Z., Noyes S.L. et al. Chronic kidney disease is more common in locally advanced renal cell carcinoma. *Urology* 2017;105:101–7. DOI: 10.1016/j.urol.2017.03.033

18. Helleenthal N.J., Mansour A.M., Hayn M.H., Schwaab T. Is there a role for partial nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? *Urol Oncol* 2013;31:36–41. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.08.026
19. Capitanio U., Zini L., Perrotte P. et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology* 2008;72:1090–5. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.059
20. Horsbøl T.A., Dalton S.O., Christensen J. et al. Impact of comorbidity on renal cell carcinoma prognosis: a nationwide cohort study. *Acta Oncol* 2022;61:58–63. DOI: 10.1080/0284186x.2021.2005255

Вклад авторов

Д.В. Семенов: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи, редактирование.

Р.В. Орлова: анализ полученных данных, научное редактирование текста рукописи.

В.И. Широкоград: редактирование текста рукописи.

С.В. Кострицкий: обзор литературы.

Authors' contribution

D.V. Semenov: development of the concept of scientific work, development of research design, literature review, manuscript writing, editing.

R.V. Orlova: data analysis, scientific editing of the manuscript text.

V.I. Shirokorad: editing of the manuscript text.

S.V. Kostritsky: literature review.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

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.