CC BY 4.0

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕПРЕРЫВНЫЙ ПОДХОД К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИКИ)

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Вадим Евгеньевич Груздев *vadimgru@yandex.ru*

В современных условиях с увеличением продолжительности жизни населения отмечается рост заболеваемости онкологическими заболеваниями. Наличие болевого синдрома значимой интенсивности у онкологических пациентов послужило причиной разработки множества рекомендаций по его лечению. Современным принципом терапии боли является мультимодальный подход на фоне «ступенчатой методики» Всемирной организации здравоохранения. Недостатком данной методики, на наш взгляд, является широкое использование наркотических анальгетиков. Данная группа препаратов имеет значимое количество побочных эффектов, включая привыкание, развитие гиперальгезии, и потенциальное влияние на увеличение частоты рецидивов онкозаболевания.

Цель нашей работы – оптимизация «ступенчатой методики» за счет добавления непрерывной мультимодальной анальгезии. Задачей является разработка принципов комплексного подхода к обезболиванию, включающего в себя новые сочетания лекарственных препаратов различной модальности и новые способы непрерывного безопасного введения пациенту с использованием инновационных устройств.

В статье приводится проспективное описание серии клинических случаев с применением новых сочетаний лекарственных препаратов, вводимых в рамках комплексного лечения болевого синдрома выраженной интенсивности. Объективная оценка болевого синдрома проводилась с помощью цифровой рейтинговой шкалы.

Использование совместно с известной дискретной «ступенчатой» методикой Всемирной организации здравоохранения мультимодального непрерывного внутривенного обезболивания с помощью мобильных устройств доставки смеси препаратов в сочетании с базисной пероральной терапией показало свои первые положительные результаты.

Продолжение исследований в этом направлении, на наш взгляд, позволит: 1) снизить частоту возникновения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов; 2) обеспечить лечение болевого синдрома практически любой интенсивности при сохранении качества жизни.

Первые результаты достаточно обнадеживающие; показывают хорошую эффективность методики и ее безопасность. Необходимо продолжить исследования для разработки и унификации состава внутривенной смеси для обезболивания в привязке к основным клиническим синдромам, определяющим боль.

Ключевые слова: *мультимодальная анальгезия, непрерывное обезболивание, эластомерная инфузионная помпа, ступенчатая методика обезболивания, болевой синдром*

Для цитирования: *Груздев В.Е., Анисимов М.А. Мультимодальный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники). MD-Onco 2022;2(1):33–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38.*

MULTIMODAL CONTINUOUS APPROACH TO PAIN MANAGEMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS (CLINIC'S FIRST EXPERIENCE)

V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Vadim Evgenyevich Gruzdev *vadimgru@yandex.ru*

In current conditions, increased life expectancy led to increased cancer morbidity. Presence of pain syndrome with significant intensity caused development of numerous guidelines on its treatment. Currently, pain management is based on the stepwise multimodal approach of the World Health Organization. In our opinion, wide application of narcotic analgesics is a disadvantage of this method. This pharmaceutical group has a significant number of adverse effects including addiction, development of hyperalgesia, and potential effect of increased rate of cancer recurrence.

The study objective is to optimize the stepwise approach by addition of continuous multimodal analgesia. We aim to develop the principles of complex approach to pain management including new combinations of pharmaceuticals of different modalities and new techniques of continuous safe administration using innovative devices.

CC BY 4.0

The article presents a prospective description of a series of clinical cases in which new combinations of pharmaceuticals were administered in the context of complex treatment of pain syndrome of significant intensity. Objective evaluation of pain syndrome was performed using the Numeric Rating Scale.
Multimodal intravenous pain management using mobile devices administering a mixture of pharmaceuticals in conjunction with basic peroral therapy and widely accepted discrete stepwise approach of the World Health Organization showed first positive results.
In our opinion, further studies will allow to 1) decrease the rate of chronic pain syndrome in oncological patients; 2) treat pain syndrome of almost any intensity with preserved quality of life.
The first results are encouraging; they show satisfactory effectiveness of the method and its safety. It is necessary to continue studies to develop and standardize the intravenous mixture composition for pain management in the context of the main clinical syndromes determining pain.

Key words: *multimodal analgesia, continuous pain management, elastomeric infusion pump, stepwise pain management, pain syndrome*

For citation: *Gruzdev V.E., Anisimov M.A. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). MD-Onco 2022;2(1):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38.*

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью течения практически всех онкологических заболеваний является болевой синдром, порой крайней степени выраженности. Поэтому решение проблемы адекватного безопасного обезболивания является очень важным для данной категории пациентов.

Актуальность данной проблемы связана с тем, что онкологическая патология вышла на 2-е место по причинам смерти в мире. В 2018 г. от онкопатологии умерло 9,6 млн человек, и заболеваемость продолжает расти. По прогнозам ведущих экспертных организаций, заболеваемость раком вырастет до 24 млн человек к 2035 г. (14 млн случаев в 2021 г.) [1–3]. Более того, 80 % этих пациентов могут подвергнуться по крайней мере одному хирургическому вмешательству, что создает проблему подбора безопасного анестезиологического обеспечения.

В статье мы уделим внимание обезболиванию пациентов на всех этапах лечения, так как эта проблема близка всем врачам онкологической практики (химиотерапевтам, гематологам и т. д.).

В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных вопросу возможной связи методик, применяемых для обезболивания, с частотой рецидивов онкологического процесса. Это требует обоснованного и обдуманного подхода к обезболиванию [4, 5].

Мультимодальный принцип назначения обезболивающих препаратов лежит в основе современной методики, предполагающей назначение схемы из нескольких препаратов различных фармакологических групп, что позволяет добиться адекватного обезболивания за счет рецепторного синергизма и действия лекарств на все компоненты боли (трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию). При этом резко уменьшаются побочные эффекты каждого из назначаемых препаратов за счет снижения общих дозировок. Обеспечение эффективного обезболивания является важным компонентом мультидисциплинарной работы анестезиолога-реаниматолога [6].

В настоящее время основными регламентирующими международными руководствами по терапии онкологической боли рекомендуется модифицированная «лестница обезболивания» Всемирной организации здравоохранения [7]. Стратификация выраженности болевого синдрома, лежащая в основе классической ступенчатой схемы лечения боли, проводится с помощью визуально-аналоговой или цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ). В зависимости от показателей шкал боль делят на несколько ступеней, каждой из которых соответствует своя наполняемость «портфеля» препаратов. Опиаты различной продолжительности действия и в различных формах применения составляют основу рекомендованной лекарственной терапии онкологического болевого синдрома.

МЕТОДИКА

Есть несколько причин, по которым мы решили видоизменить подходы к обезболиванию в нашей практике. Одной из причин является недоступность некоторых лекарственных форм опиатов в нашей стране и юридические трудности оформления преемственности их назначения на этапах терапии (перевод из амбулаторного звена в стационар и т. п.). Кроме того, данные исследований последних лет не позволяют исключить влияние опиатов на повышение частоты рецидива онкопроцесса. Необходимо соблюдение баланса между иммуносупрессивными эффектами как боли, так и опиоидов [1, 8]. Применение адъювантной терапии (мультимодальная стратегия обезболивания, малоопиоидная анальгезия и т. п.) может быть ключом к улучшению результатов лечения при риске рецидива за счет снижения количества опиатов.

Разрабатывая схему обезболивания, решили добавить в нее элемент непрерывного внутривенного обезболивания, совместив его с привычным ступенчатым подходом, реализуемым за счет перорального приема лекарств. Чаще всего требуется применение

CC BY 4.0

данной схемы при интенсивности болевого синдрома более 5 баллов по ЦРШ.

Базисная терапия основана на пероральном приеме препаратов и, как правило, продолжается после выписки. Она инициируется парацетамолом в дозе 1 г 3–4 раза в сутки внутривенно (не более 3 сут, при отсутствии противопоказаний), затем – пероральный прием габапентина 300 мг 3 раза в день и целекоксиба 200 мг 2 раза в день. Сочетание обезболивающих препаратов неопиоидной структуры (парацетамол и целекоксиб) и адьюванта (габапентин) обеспечивает мультимодальный антиноцицептивный эффект при минимизации побочных эффектов.

В настоящее время к адъювантным средствам относят антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Антиконвульсанты и антидепрессанты действуют на нейропатический компонент боли [9].

При интенсивном болевом синдроме с тоническим мышечным компонентом назначается комбинированный препарат неодолпассе (75 мг диклофенака и 30 мг орфенадрина) в дозе 250 мл внутривенно 2 раза в сутки вместо целекоксиба. При наличии значимой сердечно-сосудистой патологии – напроксен 150 мг 2 раза в сутки. Из антидепрессантов назначаются либо золофт 25 мг, либо миртазапин 15 мг в день.

При отсутствии эффекта от базисной терапии в первые 2–4 ч (уменьшение интенсивности болевого синдрома на 4 балла и более) терапия дополняется постоянной внутривенной инфузией с помощью одноразовой эластомерной помпы с регулятором скорости. Выбранный состав для непрерывного антиболевого воздействия включает в себя мощный и управляемый опиоид фентанил. Для усиления его эффекта и снижения дозы наркотического анальгетика используется нефопам, который является ненаркотическим анальгезирующим средством центрального действия. Механизм антиноцицептивного действия нефопама основан на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина и активации рецепторов N-метил-D-аспартата на постсинаптическом уровне. Для коррекции побочных эффектов фентанила и нефопама (тошнота и рвота) в смесь включен ондансетрон, центральный селективный блокатор серотониновых 5-HT_3-рецепторов.

Внутривенная смесь в базовом варианте: фентанил – 800 мкг, нефопам – 100 мг, ондансетрон – 24 мг, 0,9 % раствор NaCl – до 100 мл; скорость введения – 2 мл/ч. При этом скорость введения фентанила составит 16 мкг/ч. Желательно иметь возможность увеличить скорость до 8–10 мл/ч, что будет соответствовать 64 и 80 мкг/ч соответственно и даст ориентир для подбора необходимой дозы трансдермального фентанила на ближайшее будущее.

При исходном употреблении опиоидов в виде трансдермальных форм или трамадола в базовую помпу добавляется кетамин. При этом используется эластомерная помпа большого объема (300 или 600 мл). Обязательным условием остается наличие регулятора скорости инфузии. Доза кетамина рассчитывается таким образом, чтобы при максимально возможной скорости инфузии она не превышала 0,25–0,3 мг/кг/ч, т. е. препарат назначается в субнаркотической анальгетической дозировке [10].

При тактике сокращения/отказа от опиоидов исходно может быть применена альтернативная смесь для внутривенной постоянной инфузии на основе лидокаина и кетамина. Современные данные свидетельствуют о том, что амидные местные анестетики (лидокаин) при системном применении обладают не только обезболивающим эффектом, но потенциально и прямым противоопухолевым действием на клеточном уровне [1].

При расчете дозировок заправки помпы учитывается максимально возможная скорость инфузии для предотвращения превышения максимальных доз: лидокаин – не более 1,5 мг/кг/ч (максимальная суточная доза 2000 мг), кетамин – не более 0,3 мг/кг/ч (диссоциативные дозы >1 мг/кг/ч), нефопам – не более 120 мг/сут (максимальная суточная доза), дексмедетомидин – не более 0,2 мкг/кг/ч.

Тот или иной компонент может не применяться ввиду его побочных эффектов для конкретного пациента, например: нестероидные противовоспалительные средства – при тромбоцитопении или острой язве, нефопам – при выраженной тахикардии и тошноте, дексмедетомидин – при брадикардии и гипотензии, сонливости и т. д.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Наблюдение 1. *Пациентка Г., 53 лет (масса тела – 80 кг), 1-е сутки в клинике.*

Диагноз: лимфома с поражением в области L_2-позвонка с распространением на паравертебральные структуры и инвазией окружающих мышц.

Пациентка поступила для проведения химиотерапии в плановом порядке. Ввиду выраженного болевого синдрома (10 баллов по ЦРШ) компьютерная томография могла быть выполнена только в условиях внутривенной анестезии (фентанил + пропофол).

В течение последних месяцев нарастают боли в спине с иррадиацией в нижние конечности по типу радикулопатии. Постоянной анальгетической терапии не получает. При поступлении интенсивность боли до 10 баллов по ЦРШ. При попытках встать на ноги громко кричит от боли. В положении лежа после внутривенного введения 1 г парацетамола и 250 мл неодолпассе интенсивность боли снизилась до 5–6 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна.

CC BY 4.0

Заключение: вероятно, у пациентки имеет место хронический болевой синдром. В настоящее время – персистирующая острая боль. Показана мультимодальная терапия болевого синдрома. С целью лечения хронического болевого синдрома, с учетом известных ограничений заправлена внутривенная помпа в составе: фентанил – 800 мкг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 48 мг, до 250 мл физиологического раствора; скорость введения – 10 мл/ч (32 мкг/ч фентанила). Дополнительно: неодолпассе 250 мл внутривенно 2 раза в день и габапентин 300 мг 3 раза в день перорально.

Рекомендовано: продолжить комплексную симптоматическую терапию под контролем дежурных врачей; консультация невролога с целью назначения антидепрессанта (золофт или миртазапин) в рамках лечения хронической боли.

Третьи сутки в клинике, в процессе проведения химиотерапии. С момента поступления в клинику начата мультимодальная терапия болевого синдрома, на фоне которой пациентка отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома до 4–5 баллов в покое и 7–8 баллов при движениях. Неврологом рекомендовано добавление к терапии антидепрессанта (золофт) в рамках лечения хронической боли. С целью интенсификации лечения болевого синдрома заправлена и подключена внутривенная помпа в составе: фентанил – 1000 мкг, кетамин – 300 мг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 50 мг, до 300 мл физиологического раствора; скорость введения – 4–10 мл/ч.

Шестые сутки в клинике. Болевой синдром купирован на 4–5-е сутки, скорость внутривенной помпы последовательно снижалась до 2 мл/ч. На фоне проводимой аналгетической терапии пациентка отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома до 0–2 баллов в покое и до 4–5 баллов при движениях. Проведен 1-й курс химиотерапии. С целью продолжения анальгетической терапии рекомендовано: целекоксиб 200 мг 2 раза в день, габапентин 300 мг 3 раза в день, золофт 50 мг 1 раз в день.

Магнитно-резонансная томография при выписке: патологический перелом тела позвонка L_2 с выраженным костномозговым отеком его структуры, компрессией дурального мешка и элементов конского хвоста на этом уровне.

Выписана на 9-е сутки. Интенсивность боли – 0–3 балла по ЦРШ в покое, 2–5 баллов при нагрузках; хороший сон.

При поступлении через месяц – 0–2 балла по ЦРШ в покое, до 4 баллов при движениях (постоянную обезболивающую терапию не получает).

***Наблюдение 2.** У пациента 59 лет (масса тела – 80 кг) в течение последних недель нарастают боли в нижних отделах спины, что иммобилизует его и требует постоянного обезболивания.*

Диагноз в настоящее время неясен, имеется анемия, тяжелая тромбоцитопения и поражение костей позвоночника с угрозой патологического перелома на поясничном уровне. Со слов пациента, прием нестероидных противовоспалительных средств облегчения не приносит, поэтому в последние недели их не принимает. Был кратковременный эффект от введения омнопона в другом стационаре. При поступлении интенсивность боли до 7–8 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна. Начата мультимодальная терапия хронического болевого синдрома: габапентин 300 мг 3 раза в день перорально, парацетамол 1 г внутривенно 3 раза в день; инфузионная внутривенная помпа в расширенном варианте: фентанил – 2000 мкг, кетамин – 100 мкг, ондансетрон – 48 мг, нефопам – 200 мг, до 200 мл физиологического раствора со скоростью 6 мл/ч (60 мкг/ч по фентанилу, кетамин – 0,04 мг/кг/ч). Интенсивность боли по ЦРШ – до 1–2 баллов.

Выписан на 7-е сутки. Интенсивность боли – 0–2 балла в покое, 2–4 балла при движении на фоне продолжающейся внутривенной инфузии из помпы со скоростью 6 мл/ч (45 мкг/ч по фентанилу, кетамин – 18 мг/ч (0,23 мг/кг/ч), лидокаин – 90 мг/ч) и приема габапентина перорально 900 мг/сут.

***Наблюдение 3.** Пациентка Г., 59 лет (масса тела – 55 кг), поступила из другой клиники в тяжелом состоянии, где консилиумом признаны исчерпанными возможности продолжения специфической противоопухолевой терапии.*

Диагноз: рак яичников, IV стадия, прогрессирование: метастазы в легких, канцероматоз плевры, внутригрудная, внутрибрюшная лимфаденопатия, метастазы в печени, канцероматоз брюшины.

В течение последних месяцев нарастают боли в верхних отделах живота, в области левой лопатки с иррадиацией по VI межреберью, что иммобилизует и требует постоянного обезболивания. Клинико-инструментальная картина высокой кишечной непроходимости, тяжелой нутритивной недостаточности, внутрибрюшной гипертензии. Получает фентанил в виде трансдермального пластыря – 25 мкг/ч. При поступлении интенсивность боли от 2 до 8–10 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна. С 1-х суток начата мультимодальная терапия хронического болевого синдрома. Инфузионная внутривенная помпа: фентанил – 800 мкг, кетамин – 200 мкг, ондансетрон – 48 мг, нефопам – 200 мг, лидокаин – 200 мг, до 200 мл физиологического раствора; скорость введения – 6 мл/ч. После кратковременного купирования боли (до 1–2 баллов по ЦРШ) на фоне увеличения физической активности отмечены эпизоды прорыва боли, что потребовало увеличения скорости внутривенного обезболивания до 6–8 мл/ч. Со 2-х суток к терапии добавлен миртазапин. С 3-х суток появились жалобы на плохой сон.

CC BY 4.0

Заправлена внутривенная помпа: фентанил – 800 мкг, кетамин – 400 мг, лидокаин – 600 мг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 40 мг, дексмедетомидин – 200 мкг, до 300 мл физиологического раствора; скорость – 6–8 мл/ч. Болевой синдром купирован (0–1 балл по ЦРШ), сон нормализовался, ограничения дневной активности нет. Пациентка отмечает субъективное улучшение самочувствия. Погибла от прогрессирования заболевания на 14-е сутки пребывания в клинике. Без боли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимая в нашей клинике методика непрерывного мультимодального внутривенного обезболивания с использованием мобильных устройств доставки смеси препаратов в сочетании с базисной пероральной терапией начала показывать свои первые положительные результаты. Возможно применение данной методики как при выраженной острой боли (наблюдение 1), так и при исходной опиоидной терапии (наблюдения 2 и 3), а также в варианте паллиативной помощи (наблюдение 3). Схема непрерывного обезболивания пока полностью не стандартизирована по составу заправки в эластомерную помпу, но это требует времени и дальнейшего исследования у пациентов с болевым синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мультимодального непрерывного подхода к обезболиванию онкологических пациентов может позволить снизить частоту возникновения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов в послеоперационном периоде за счет сочетания препаратов и применения адъювантов.

Современные методики обезболивания позволят комфортно для любого пациента проводить лечение болевого синдрома практически любой интенсивности при сохранении качества жизни.

Непрерывные методики могут быть реализованы только с помощью современных средств доставки препаратов – эластомерных помп с регулятором скорости.

Первые полученные результаты достаточно обнадеживающие; показывают хорошую эффективность методики и ее безопасность. Необходимо продолжить исследования для разработки и унификации состава внутривенной смеси для обезболивания в привязке к основным клиническим синдромам, определяющим боль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. Br J Anaesth 2019;123(2):135–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.04.062.
2. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M. et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. Int J Cancer 2019;144(1):49–58. DOI: 10.1002/ijc.31664.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 0.3322/caac.21492.
4. Mehlen P., Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. Nat Rev Cancer 2006;6(6): 449–58. DOI: 10.1038/nrc1886.
5. Byrne K., Levins K.J., Buggy D.J. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? Can J Anaesth 2016;63(2):184–92. DOI: 10.1007/s12630-015-0523-8.
6. Миллер Р. Анестезия. 7-е изд. Пер. с англ. СПб.: Человек, 2015. Том. 4. С. 2978. [Miller R. Anesthesia. 7th edn. Translated from English. Saint Petersburg: Chelovek, 2015. Volume 4. P. 2978 (In Russ.)].
7. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv166–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.
8. Lavand'homme P. Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. Eur J Anaesthesiol 2019;36(4):247–9. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000966.
9. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):685–703. [Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2019;9(3s2):685–703. (In Russ.)].
10. Kamp J., Van Velzen M., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019;15(12):1033–41. DOI: 10.1080/17425255.2019.1689958.

Вклад авторов

В.Е. Груздев: анализ литературы, поиск прототипов сочетаний препаратов, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентами;

М.А. Анисимов: анализ литературы, редактирование текста статьи, непосредственная работа с пациентами, сбор и анализ клинических данных.

Authors' contributions

V.E. Gruzdev: literature analysis, search for prototypes of drug combinations, writing the text of the article, direct work with patients;

M.A. Anisimov: literature analysis, editing of the text of the article, direct work with patients, collection and analysis of clinical data.

CC BY 4.0

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: https://orcid.org/0000-0002-9454-0002
М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: https://orcid.org/0000-0002-4484-6716

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.
Article submitted: 16.12.2022. **Accepted for publication:** 28.01.2022.