

Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами в условиях пандемии COVID-19

Д.Э. Гаглоева^{1,2,3}, Е.Н. Мисюрина^{1,2}, Т.Н. Толстых^{1,2}, Е.А. Барях^{1,2,4,5}, К.В. Яцков¹, Е.А. Каримова¹, А.Б. Макешова^{1,2}, М.А. Мингалимов^{1,2,3}, Т.С. Чуднова^{1,2,3}, Д.Д. Иванова¹, А.И. Конева¹, О.Л. Кочнева¹, Е.Н. Зотина^{1,2}, Е.Ю. Гришина^{1,3}, Л.Т. Шимановская^{1,3}, В.Н. Якимец^{1,3}, Е.И. Желнова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; Россия, 123098 Москва, ул. Живописная, 46;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Диана Эмзаровна Гаглоева gaglo-92@mail.ru

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – высокоагрессивное онкологическое заболевание крови и костного мозга, требующее проведения крайне токсичного химиотерапевтического лечения, массивной сопроводительной терапии для достижения стойкой ремиссии. В настоящее время отсутствуют работы по оказанию медицинской помощи пациентам данной группы в условиях сохраняющегося высокого риска присоединения коронавирусной инфекции. В данной работе представлены результаты лечения большой когорты пациентов с ОМЛ в условиях пандемии COVID-19.

Цель исследования – оценка особенностей клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 52 (Москва) в период с марта 2020 г. по март 2022 г. Критерии включения в исследование: 1) диагностированный ОМЛ в течение последних 3 лет до развития пандемии COVID-19; 2) возраст старше 18 лет; 3) лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2. Также оценивали статус ОМЛ (впервые выявленный ОМЛ, рецидив/резистентное течение, ремиссия), возраст, пол, индекс коморбидности, предшествующую противоопухолевую терапию ОМЛ и ее исходы.

Результаты. Среди 218 пациентов с острым лейкозом 60 (27,5 %) пациентов имели острый лимфоидный лейкоз, 158 (72,5 %) – ОМЛ. В отдельную группу были выделены пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом – 20 (9 %) пациентов. Оценены статистические данные остальных 138 (63,5 %) пациентов с ОМЛ, показатели их выживаемости и летальности, выявлены основные прогностические факторы, влияющие на летальность и тяжесть течения коронавирусной инфекции. Также собственные результаты были сравнены с данными мировой статистики.

Заключение. Присоединение коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ существенно ухудшает прогноз. Основными факторами, влияющими на тяжесть течения коронавирусной инфекции и показатели выживаемости и летальности, являются возраст, общесоматический статус пациентов, обусловленный наличием сопутствующих хронических заболеваний, развитие глубокой гипоплазии кроветворения, активное течение ОМЛ (дебют заболевания или резистентное течение).

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, COVID-19, коронавирусная инфекция, химиотерапия

Для цитирования: Гаглоева Д.Э., Мисюрина Е.Н., Толстых Т.Н. и др. Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами в условиях пандемии COVID-19. Онкогематология 2023;18(4_Прил):40–44. DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-40-44](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-40-44)

Treatment features of adult patients with acute myeloid leukemia during the COVID-19 pandemic

D.E. Gagloeva^{1,2,3}, E.N. Misyurina^{1,2}, T.N. Tolstykh^{1,2}, E.A. Baryakh^{1,2,4,5}, K.V. Yatskov¹, E.A. Karimova¹, A.B. Makeshova^{1,2}, M.A. Mingalimov^{1,2,3}, T.S. Chudnova^{1,2,3}, D.D. Ivanova¹, A.I. Koneva¹, O.L. Kochneva¹, E.N. Zotina^{1,2}, E.Yu. Grishina^{1,3}, L.T. Shimanovskaya^{1,3}, V.N. Yakimets^{1,3}, E.I. Zhelnova¹

¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Diana Emzarovna Gagloeva gaglo-92@mail.ru

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is a highly aggressive oncological disease of the blood and bone marrow, requiring extremely toxic chemotherapy and massive supportive treatment to achieve stable remission. Currently, there is no work to provide medical care to these patients with a high risk of coronavirus infection. This paper presents treatment results of a large AML patient cohort during the COVID-19 pandemic.

Aim. To assess the clinical features of coronavirus infection in AML patients.

Materials and methods. A retrospective cohort study included patients hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) between March 2020 and March 2022. Study inclusion criteria: 1) AML diagnosed within the last 3 years before the development of the COVID-19 pandemic; 2) age over 18 years; 3) laboratory confirmed SARS-CoV-2. AML status (newly diagnosed AML, relapse/refractory disease, remission), age, gender, comorbidity index, previous AML therapy and its outcomes were also assessed.

Results. Among 218 patients with acute leukemia, 60 (27.5 %) patients had acute lymphoid leukemia, 158 (72.5 %) had AML. Patients with acute promyelocytic leukemia were allocated to a separate group – 20 (9 %) patients. The statistical data of the remaining 138 (63.5 %) patients with AML, their survival and mortality rates were assessed, and the main prognostic factors influencing the mortality and severity of coronavirus infection were identified. Also, our own results were compared with world statistics.

Conclusion. Coronavirus infection in AML patients significantly worsens the prognosis. The main factors influencing the severity of coronavirus infection and survival and mortality rates are age, somatic status of patients due to the presence of concomitant chronic diseases, the development of deep hypoplasia of hematopoiesis, and the active AML status (disease onset or resistant course).

Keywords: acute myeloid leukemia, COVID-19, coronavirus infection, chemotherapy

For citation: Gagloeva D.E., Misyurina E.N., Tolstykh T.N. et al. Treatment features of adult patients with acute myeloid leukemia during the COVID-19 pandemic. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4_Suppl):40–4. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4\(Suppl\)-40-44](https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4(Suppl)-40-44)

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — высокоагрессивное опухолевое заболевание крови и костного мозга, требующее проведения крайне токсичного химиотерапевтического лечения, массивной сопроводительной терапии для достижения стойкой ремиссии [1, 2]. Успех лечения зависит от грамотной оценки рисков и подбора адекватной терапевтической тактики.

Начало пандемии COVID-19 обозначило перед мировым гематологическим сообществом ряд новых задач при лечении пациентов данной группы, поскольку не оставалось сомнений, что пациенты с ОМЛ оказываются в группе крайне высокого риска в случае присоединения SARS-CoV-2-ассоциированной инфекции вне зависимости от этапа лечения (дебют заболевания, рецидив/резистентное течение, период гипоплазии кроветворения после проведенного курса химиотерапии, ремиссия, требующая поддерживающей терапии или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) [3]. Требовалась разработка оптимального подхода к противоопухолевой терапии, а также методов лечения вирусной инфекции и ее профилактики.

В настоящее время человечеству удалось справиться с пандемией, однако иммунокомпрометированные пациенты, в частности с ОМЛ, все еще находятся в группе высокого риска развития COVID-19. В связи с этим проблема разработки оптимальных методов профилактики и лечения коронавирусной инфекции у таких пациентов остается актуальной.

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме COVID-19, все еще мало публикаций, посвященных COVID-19 у пациентов с ОМЛ, особенностям клинического течения, лечения и профилактики COVID-19 у таких пациентов, чаще всего они представлены описанием частных клинических случаев, а не анализом большой когорты пациентов [4–13]. Одним из самых крупных исследований по данной проблеме является исследование Европейской ассоциации гематологов EPICVIDENA [14]. В российских источниках подобных работ нет.

С 2020 по 2022 г. Городская клиническая больница № 52 (Москва), как ряд других лечебных учреждений, была перепрофилирована для лечения пациентов с SARS-CoV-2. Гематологическая служба Городской клинической больницы № 52 в этот период времени оказывала медицинскую помощь пациентам гематологического

профиля (в том числе с ОМЛ) с присоединением коронавирусной инфекции. Это дало возможность накопить опыт ведения таких пациентов, что в настоящее время позволяет провести ретроспективный анализ данных большой когорты пациентов с ОМЛ и COVID-19.

Основная цель исследования — оценка особенностей клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ. Вторичная цель — оценка тяжести течения COVID-19, показателей выживаемости и летальности, распределение пациентов по группам риска в зависимости от статуса ОМЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 52 в период с марта 2020 г. по март 2022 г. Критерии включения в исследование: 1) диагностированный ОМЛ в течение последних 3 лет до развития пандемии COVID-19; 2) возраст старше 18 лет; 3) лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2. Также оценивали такие критерии, как статус ОМЛ (впервые выявленный ОМЛ, рецидив/резистентное течение, ремиссия), возраст, пол, индекс коморбидности, предшествующая противоопухолевая терапия ОМЛ и ее исходы.

Результаты

За период с марта 2020 г. по март 2022 г. в Городской клинической больнице № 52 были пролечены более 1 тыс. пациентов, имеющих онкогематологическое заболевание и COVID-19. Среди них 218 (19 %) пациентов имели острый лейкоз: 60 (27,5 %) — острый лимфоидный лейкоз, 158 (72,5 %) — ОМЛ. В отдельную группу были выделены пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом — 20 (9 %) больных. Были проанализированы данные остальных 138 (63,5 %) пациентов с ОМЛ.

В данной когорте преобладали пациенты женского пола: 73 (52 %) женщин и 65 (48 %) мужчины. Медиана возраста составила 60 (46–71) лет. Размах выборки — 18–71 год. Около половины пациентов ($n = 72$ (52 %)) имели 2 и более хронических сопутствующих заболевания, в том числе гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, злокачественное новообразование.

Также оценивался статус острого лейкоза на момент диагностики коронавирусной инфекции: 31 (22 %) пациент находился в ремиссии ОМЛ, в то время как у 73 (53 %) пациентов ОМЛ был выявлен впервые, а 34 (25 %) имели рецидив или резистентное течение заболевания. Таким образом, 107 (78 %) пациентов имели активное течение ОМЛ на момент диагностики COVID-19.

Распределение пациентов данной группы по тяжести течения коронавирусной инфекции: 0 степень повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии выявлена у 13 (9 %) пациентов, I степень — у 42 (31 %), II степень — у 46 (33 %), III–IV степени —

у 37 (27 %). Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовался 62 (45 %) пациентам.

Показатель летальности составил 50 %. Был оценен риск летальности от COVID-19 пациентов с ОМЛ. Выделены факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции: возраст, высокий индекс коморбидности, развитие миелотоксического агранулоцитоза, III–IV степени повреждения легочной ткани по данным компьютерной томографии. Однако по результатам данного исследования наиболее важным фактором риска тяжелого течения ОМЛ и COVID-19 оказалось активное течение ОМЛ ($p < 0,001$).

Обсуждение

По сравнению с данными мировой литературы, в частности исследования EPICOVIDENA, наши результаты, отражающие тяжесть состояния, существенно отличались. Как и в настоящем исследовании, в EPICOVIDENA более 60 % пациентов имели тяжелое и критическое течение коронавирусной инфекции, однако перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовался лишь 21,1 % пациентов. Вероятно, эта статистическая разница обусловлена различным формированием выборки, так как в исследование EPICOVIDENA были включены также пациенты, которым госпитализация не требовалась, в то время как в нашем исследовании всем 100 % пациентов требовалась госпитализация в круглосуточный стационар по тяжести не только коронавирусной инфекции, но и течения острого лейкоза. Также обращает на себя внимание различие в процентном соотношении пациентов с активным течением ОМЛ: 78 % в нашем исследовании против 45 % в выборке EPICOVIDENA. Различия в выборке обусловлены статусом коморбидности. Доля пациентов с 2 и более хроническими сопутствующими заболеваниями составила 52 %, в то время как в исследовании EPICOVIDENA этот показатель равнялся 45,1 %. Эти различия сказались не только на тяжести течения коронавирусной инфекции, но и на показателях летальности: 50 % в нашем исследовании против 46,4 % в EPICOVIDENA.

Заключение

С учетом собственных данных Городской клинической больницы № 52, а также данных мировой литературы можно сделать вывод, что присоединение коронавирусной инфекции у пациентов с ОМЛ существенно ухудшает прогноз. Основными факторами, влияющими на тяжесть течения коронавирусной инфекции и показатели выживаемости и летальности, являются возраст, общесоматический статус пациентов, обусловленный наличием сопутствующих хронических заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, злокачественные новообразования), развитие глубокой гипоплазии кроветворения, активное течение ОМЛ (дебют заболевания или резистентное течение).

Согласно данным исследований, посвященных проблеме COVID-19 у пациентов с ОМЛ, наиболее оптимальной терапевтической тактикой ведения таких пациентов является отсроченное лечение, если это возможно. Однако более 30 % пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую больницу № 52, требовалось незамедлительное начало противоопухолевой терапии. В таком случае пациенту должна быть оказана в полном объеме противоопухолевая и сопроводительная терапия ОМЛ согласно существующим протоколам лечения одновременно с этиотропной (противовирусная терапия, терапия вируснейтрализующими антителами), патогенетической и симптоматической терапией коронавирусной инфекции.

Не менее важной проблемой остается профилактика коронавирусной инфекции на всех этапах лечения. В настоящее время, несмотря на ликвидирование статуса пандемии, в гематологической службе Городской клинической больницы № 52 продолжают соблюдаться противоэпидемические мероприятия: госпитализируются пациенты с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2; при поступлении выполняется второй ПЦР-тест; курс высокодозной химиотерапии пациенты получают в отдельных боксах; ограничены посещения родственников. Всем пациентам с ОМЛ перед курсом химиотерапии проводится профилактика развития коронавирусной инфекции вируснейтрализующими антителами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.
Program treatment of blood system diseases. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2012, 1056 p. (In Russ.).
2. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
3. Толстых Т.Н., Барях Е.А., Гаглоева Д.Э. и др. Особенности ведения пациентов с коронавирусной инфекцией и острым миелоидным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(2):53.
Tolstykh T.N., Baryakh E.A., Gagloeva D.E. et al. Management of patients with coronavirus infection and acute myeloid leukemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2023;68(2):53. (In Russ.).
4. Zakurdaeva K., Gavrilina O.A., Vasileva A.N., Dubov S. COVID-19 and hematologic diseases: risk factors and long-term follow-up of CHRONOS19 Registry. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18715
5. Palanques-Pastor T., Megías-Vélicat J.E., Martínez P. Characteristics, clinical outcomes, and risk factors of SARS-CoV-2 infection in adult acute myeloid leukemia patients: experience of the PETHEMA group. *Leuk Lymphoma* 2021;62(12):2928–38. DOI: 10.1080/10428194.2021.1948031
6. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil. *Ann Hematol* 2021;101(4):923–5. DOI: 10.1007/s00277-021-04659-w
7. Ghandili S., Pfefferle S., Roedl K. Challenges in treatment of patients with acute leukemia and COVID-19: a series of 12 patients. *Blood Adv* 2020;4(23):5936–41. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002543
8. Taurino D., Frigeni M., Grassi A. Concurrent diagnosis of acute myeloid leukemia and symptomatic COVID-19 infection: a case report successfully treated with azacitidine-venetoclax combination. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021;13(1):e2021057. DOI: 10.4084/MJHID.2021.057
9. Ferrara F., Zappasodi P., Roncoroni E. et al. Impact of COVID-19 on the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34(8):2254–6. DOI: 10.1038/s41375-020-0925-7
10. Núñez-Torrón C., García-Gutiérrez V., Tenorio-Núñez M.C. et al. Poor outcome in patients with acute leukemia on intensive chemotherapy and COVID-19. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(1):267–9. DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.004
11. Singh S., Singh J., Paul D., Jain K. Treatment of acute leukemia during COVID-19: focused review of evidence. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(5):289–94. DOI: 10.1016/j.clml.2021.01.004
12. Demichelis-Gómez R., Alvarado-Ibarra M., Vázquez-Chávez J. Treating acute leukemia during the COVID-19 pandemic in an environment with limited resources: a multicenter experience in four Latin American countries. *JCO Glob Oncol* 2021;7:577–84. DOI: 10.1200/GO.20.00620
13. Buyuktas D., Acar K., Sucak G. COVID-19 infection in patients with acute leukemia: Istanbul experience. *AI J Blood Res* 2021;11(4):427–37.
14. Marchesi F., Salmanton-García J., Emarah Z. et al. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPICOVIDEHA). *Haematologica* 2023;108(1):22–33. DOI: 10.3324/haematol.2022.280847

Вклад авторов

Д.Э. Гаглоева, Е.Н. Мисюрина, Т.Н. Толстых: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, окончательное одобрение рукописи;
Е.А. Барях: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи;
К.В. Яцков: окончательное одобрение рукописи;
Е.А. Каримова, А.Б. Макешова, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Д.Д. Иванова, А.И. Конева, О.Л. Кочнева, Е.Н. Зотина, Е.Ю. Гришина, В.Н. Якимец: сбор и обработка данных;
Л.Т. Шимановская: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных;
Е.И. Желнова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

D.E. Gagloeva, E.N. Misyurina, T.N. Tolstykh: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;
E.A. Baryakh: data collection and processing, data analysis and interpretation, final article approval;
K.V. Yatskov: final article approval;
E.A. Karimova, A.B. Makeshova, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, D.D. Ivanova, A.I. Koneva, O.L. Kochneva, E.N. Zotina, E.Yu. Grishina, V.N. Yakimets: data collection and processing;
L.T. Shimanovskaya: data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation;
E.I. Zhelnova: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Э. Гаглоева / D.E. Gagloeva: <https://orcid.org/0000-0001-6254-5362>
Е.Н. Мисюрина / E.N. Misyurina: <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>
Т.Н. Толстых / T.N. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>
Е.А. Барях / E.A. Baryakh: <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>
К.В. Яцков / K.V. Yatskov: <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>
Е.А. Каримова / E.A. Karimova: <https://orcid.org/0000-0001-7603-1741>
А.Б. Макешова / A.B. Makeshova: <https://orcid.org/0000-0002-0414-2554>
М.А. Мингалимов / M.A. Mingalimov: <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>
Т.С. Чуднова / T.S. Chudnova: <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>
Д.Д. Иванова / D.D. Ivanova: <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>
А.И. Конева / A.I. Koneva: <https://orcid.org/0009-0000-0569-0838>
О.Л. Кочнева / O.L. Kochneva: <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>
Е.Н. Зотина / E.N. Zotina: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>
Е.Ю. Гришина / E.Yu. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-9104-1216>
Л.Т. Шимановская / L.T. Shimanovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9401-7991>
В.Н. Якимец / V.N. Yakimets: <https://orcid.org/0009-0006-4736-0187>
Е.И. Желнова / E.I. Zhelnova: <https://orcid.org/0000-0002-0343-9348>

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 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы».

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 City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department.

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