

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ СНИЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА И ХИРУРГА

Д.П. Котова^{1,2}, С.В. Котов^{1,2}, А.Л. Хачатрян^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский проспект, 8;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Цель исследования — оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов после проведения хирургических вмешательств «большого объема» на примере операции радикальной цистэктомии (РЦЭ).

Материалы и методы. В исследование включено 73 пациента, подвергшихся РЦЭ. Все больные были разделены на 2 группы: основную группу составили 29 пациентов, которые оставались под активным наблюдением терапевта в течение всего периода госпитализации и проходили при необходимости предоперационную подготовку (обследование в рамках выявленной сердечно-сосудистой патологии, коррекция и назначение медикаментозной терапии). В группу сравнения вошли 44 пациента, истории болезни которых были проанализированы ретроспективно. Больные этой группы не проходили расширенный терапевтический мониторинг ни в предоперационном, ни в послеоперационном периоде.

Результаты. У пациентов основной группы, несмотря на наличие в большинстве случаев сопутствующей патологии, в том числе кардиальной, частота послеоперационных осложнений была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Летальных случаев от кардиоэмболических осложнений среди пациентов, которым проводили активный терапевтический мониторинг, не было, в то время как в группе сравнения зафиксировано 6 случаев. Наблюдение терапевта на протяжении всего периода госпитализации, а также использование хирургического протокола ранней активизации пациента позволили значимо снизить продолжительность госпитализации (9 дней вместо 20) и сроки пребывания в отделении реанимации (2 дня вместо 5).

Заключение. Тщательная предоперационная подготовка и терапевтический послеоперационный мониторинг привели к снижению частоты смертельных исходов от сердечной патологии и длительности госпитализации у пациентов, перенесших РЦЭ.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, кардиальные осложнения после цистэктомии, шкалы оценки периоперационных осложнений, предоперационная подготовка, хирургические осложнения после цистэктомии, протокол ERAS, операция Брикера, операция Штудера, подготовка к радикальной цистэктомии

Для цитирования: Котова Д.П., Котов С.В., Хачатрян А.Л., Шеменкова В.С. Оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов при проведении радикальной цистэктомии: взгляд терапевта и хирурга. Клиницист 2017; 11(3–4):59–64.

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-59-64

ASSESSMENT OF FREQUENCY OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND THE POSSIBILITY OF THEIR REDUCTION IN PATIENTS WITH RADICAL CYSTECTOMY: THE SIGHT OF THERAPIST AND SURGEON

D.P. Kotova^{1,2}, S.V. Kotov^{1,2}, A.L. Khachatryan^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}

¹City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia;

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The aim of study: to estimate the frequency of postoperative complications and the ways of their reduction in patients after performing «large volume» surgical interventions on the example of radical cystectomy (RCE).

Materials and methods. The study included 73 patients who underwent RCE. All patients were divided into 2 groups: the main group consisted of 29 patients who remained under the active supervision of the therapist throughout the entire hospitalization and underwent preoperative preparation (cardiac examination, correction and prescription of medication). The comparison group comprised 44 patients whose medical history was retrospectively analyzed. Patients of this group did not undergo advanced therapeutic monitoring, both in the preoperative and postoperative period.

Results. In patients of the main group, despite the presence of concomitant pathology in most cases, including cardiac pathology, the frequency of postoperative complications was statistically significantly lower than in the comparison group. There were no lethal cases from cardioembolic complications in patients undergoing active therapeutic monitoring. The observation of the therapist throughout the entire hospitalization, as well as the use of the surgical protocol of early activation of the patient, significantly reduced the length of hospitalization, as well as the length of stay in the intensive care unit.

Conclusion. The introduction of the program of preoperative preparation and therapeutic postoperative monitoring led to a reduction in the incidence of cardiac death and duration of hospitalization in patients undergoing extensive surgical intervention.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, cardiac complications after cystectomy, scales of assessment of perioperative complications, preoperative preparation, surgical complications after cystectomy, ERAS protocol, Briker operation, Studer operation, preparation for radical cystectomy

For citation: Kotova D.P., Kotov S.V., Khachatrya A.L., Shemenkova V.S. Assessment of frequency of postoperative complications and the possibility of their reduction in patients with radical cystectomy: the sight of therapist and surgeon. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):59–64.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 11-е место в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Частота развития РМП на 100 тыс. населения в год составляет 9,0 для мужчин и 2,2 для женщин. В Европейском союзе частота заболеваемости РМП составляет 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин [1]. В 2016 г. в Российской Федерации было выявлено 16 465 новых случаев РМП. В структуре онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место, на долю которого приходится 2,8 % всех опухолевых процессов; соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [2]. В настоящее время радикальная цистэктомия (РЦЭ) является стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП [3, 4].

Несмотря на развитие хирургии мочевого пузыря и современные медицинские технологии, РЦЭ является наиболее трудоемкой и сложной операцией в онкоурологической практике, летальность после которой колеблется от 1,2 до 9,0 % [5]. Частота ранних осложнений достигает 64 % [6, 7], а частота повторной госпитализации — до 19,8 % [8]. Возраст пациента как дополнительный фактор риска развития осложнений в послеоперационном периоде в настоящее время остается актуальным вопросом для обсуждения. В ряде работ показано, что больные более старшего возраста чаще имели эпизоды сердечно-сосудистых событий, которые повышали риск периоперационных осложнений [9, 10]. В ретроспективном исследовании В. Konety и соавт. было продемонстрировано, что до 12 % пациентов, перенесших РЦЭ, имели анамнез декомпенсированной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца или значимых нарушений ритма [10]. Тем не менее в литературе опубликован ряд работ, демонстрирующих отсутствие связи возраста с повышением частоты послеоперационных осложнений [11, 12]. В исследовании Т. Haden и соавт. было показано, что у пациентов старше 80 лет частота развития осложнений после проведения РЦЭ не отличалась от таковой в группе сравнения пациентов более

молодого возраста, однако риск летального исхода был выше [11].

Имеется небольшое количество работ, оценивающих возможные кардиальные осложнения у пациентов, перенесших РЦЭ. По данным литературы, частота сердечно-сосудистых событий после РЦЭ составляет от 1,4 до 4,1 % [10, 13]. Исследования проводили на сравнительно небольшой когорте больных [13], что обуславливает актуальность исследований по изучению данной проблемы и формирования мультидисциплинарного подхода команды врачей (терапевта, хирурга) к подготовке и ведению пациента перед РЦЭ.

Цель исследования — оценка частоты послеоперационных осложнений и возможности их снижения у пациентов после проведения хирургических вмешательств большого объема на примере операции РЦЭ.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 29 пациентов, которым в период с 2016 по 2017 г. в Клинике урологии ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» одним хирургом была выполнена открытая РЦЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией с использованием «протокола ускоренного восстановления пациентов после хирургического вмешательства» — «сокращенного» варианта протокола ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Основные пункты данного метода: коррекция сопутствующей патологии до операции, отсутствие подготовки кишечника и послеоперационных дренажей, обогрев пациента и инфузионных растворов во время операции, ранняя активизация и кормление. Оперативное вмешательство проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом в плановом порядке. РЦЭ по поводу клинически локализованной формы РМП (cT1 – T2) выполнена 20 (68,9 %) пациентам, по поводу местнораспространенного процесса (cT3 – T4) — 9 (31,1 %) пациентам. Неоадьювантную химиотерапию перед выполнением РЦЭ проводили 14 больным.

Таблица 1. Классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo

Table 1. The Clavien–Dindo classification of surgical complications

Степень Grade	Определение Definition
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, or radiologic intervention. Therapeutic treatment is allowed: antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, physiotherapy. Also includes wound infection treatment
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания Requires treatment in the form of blood transfusion, enteral or parenteral nutrition
IIIa	Требуется хирургическое/эндоскопическое/радиологическое вмешательство без общей анестезии Requires surgical/endoscopic/radiological intervention without general anesthesia
IIIb	Требуется хирургическое/эндоскопическое/радиологическое вмешательство под общей анестезией Requires surgical/endoscopic/radiological intervention under general anesthesia
IVa	Жизнеугрожающие осложнения с недостаточностью одного органа Life-threatening complications with single organ dysfunction
IVb	Жизнеугрожающие осложнения с полиорганной недостаточностью Life-threatening complications with multiorgan dysfunction
V	Смерть больного Death of a patient

Группа сравнения была сформирована путем ретроспективной оценки 44 историй болезни пациентов, подвергшихся РЦЭ в период с 2011 по 2014 г. в этой же клинике (оперативное вмешательство проводил 1 хирург без применения протокола ERAS).

В основную группу вошли 25 (86,2 %) мужчин и 4 (13,8 %) женщины, средний возраст составил 65,3 года (36–79 лет). В группу сравнения вошли 31 (70,5 %) мужчина и 13 (29,5 %) женщин, средний возраст составил 67,5 (61–74) лет. Обе группы статистически значимо не различались по возрасту, полу, сравниваемым оценочным шкалам периоперационных осложнений ($p > 0,05$).

Деривацию мочи осуществляли как инконтинентной, так и континентной методиками, при этом обладала операция Бриккера (Bricker). Мочеточниково-кишечные анастомозы формировали по прямой методике Nesbit. Методы деривации мочи у пациентов основной группы представлены на рисунке. В группе сравнения также операцией выбора была методика по Бриккеру. Из методов деривации мочи: операция Штудера (Studer) выполнена 5 пациентам, операция Бриккера – 21 пациенту. Отведение мочи путем формирования уретерокутанеостомии у пациентов до 75 лет было выполнено 2 (8 %) пациентам, в старшей возрастной группе – 1 (25 %) пациенту. Статистически значимых закономерностей между выбором метода деривации мочи и развитием послеоперационных осложнений не получено.

У всех 29 пациентов основной группы проводили оценку сопутствующей патологии соматического

профиля, расчет периоперационных кардиологических рисков с использованием шкалы POSSUM, дополнительное кардиологическое обследование при необходимости (эхокардиография, проба с физической нагрузкой, суточное мониторирование артериального давления, мониторирование электрокардиограммы по Холтеру), оценку приема и коррекцию медикаментозной терапии, активный терапевтический мониторинг в послеоперационном периоде в отделении урологии. В ходе обследования 20 пациентам основной группы потребовались госпитализация в терапевтическое отделение для дополнительного обследования и коррекция проводимой терапии. Возможные хирургические осложнения у всех пациентов оценивали по классификации Clavien–Dindo (табл. 1). Расчет данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США) непараметрическими методами (метод Спирмена) с учетом имеющейся выборки.

Результаты

Большинство пациентов основной группы ($n = 23$; 79,3 %) имели сопутствующую соматическую патологию, в том числе гипертоническую болезнь ($n = 14$; 48,3 %), ишемическую болезнь сердца и стентирование коронарных артерий в анамнезе ($n = 4$; 13,8 %), сахарный диабет 2-го типа ($n = 4$; 13,8 %), декомпенсацию сердечной недостаточности ($n = 1$; 3,4 %), патологию легких – бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких ($n = 4$; 13,8 %), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$; 3,4 %), другие заболевания – анемию, язвенную болезнь же-

Таблица 2. Хирургические послеоперационные осложнения по Clavien–Dindo и летальность у пациентов, перенесших РЦЭ

Table 2. Surgical postoperative complications per the Clavien–Dindo classification and mortality in patients after radical cystectomy

Параметр Parameter	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	29 (39,7)	44 (60,3)
90-дневная летальность 90-day mortality	3	10*
Осложнения I–II степени Grade I–II complications	7	18*
Осложнения III–IV степени Grade III–IV complications	5	9*

* $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с основной группой.

* $p < 0,05$ – differences are statistically significant compared to the main group.

лудка, хроническую артериальную недостаточность ($n = 4$; 13,8 %). Индекс коморбидности Чарлсона у данной группы больных составил 6,8 (5; 8), по шкале POSSUM – 33 (31; 38). В группе сравнения оценка сопутствующей патологии была затруднена в связи с отсутствием тщательного терапевтического мониторинга на догоспитальном этапе. У всех пациентов основной группы контролировали электрокардиограмму до и после оперативного вмешательства, что позволило в 1 случае диагностировать развитие острого коронарного синдрома в раннем послеоперационном периоде и провести стентирование коронарных артерий в рекомендованные сроки.

Результаты сравнения частоты послеоперационных хирургических осложнений и общей летальности в обеих группах представлены в табл. 2. По данным проведенного сравнительного исследования, отмечено, что частота послеоперационных хирургических осложнений и уровень летальности были выше в группе пациентов без применения протокола ERAS. При этом преобладали явления гастростаза, пареза кишечника и пиелонефрит, что требовало повторной установки назогастрального зонда, дополнительной стимуляции кишечника и применения антибактериальной терапии.



Распределение больных в зависимости от методов деривации мочи
Patient distribution by urine diversion method

В группе сравнения 6 пациентов умерли от кардиоэмболических осложнений: в 3 случаях развился острый инфаркт миокарда, в 2 случаях – тромбоэмболия легочной артерии, в 1 случае – острое нарушение мозгового кровообращения. В основной группе пациентов, которым проводили «активный терапевтический мониторинг» (дополнительное предоперационное обследование с учетом имеющейся сопутствующей патологии соматического профиля, дополнительное наблюдение терапевта в послеоперационном периоде), летальных исходов от кардиальных осложнений не было.

При оценке дополнительных конечных точек выявлено статистически значимое снижение продолжительности госпитализации в основной группе: 9 (7–18) против 20 (17–25) дней; $p = 0,0006$, а также длительности пребывания в отделении реанимации: 2 (2,00–2,25) против 5 (3,75–7,00) дней; $p = 0,0001$.

Обсуждение

РЦЭ – объемное реконструктивно-восстановительное оперативное вмешательство, ухудшающее качество жизни пациента. Основными задачами, которые стоят перед врачами, ведущими данных пациентов, наряду с улучшением онкологических результатов является снижение частоты послеоперационных осложнений, как хирургических, так и кардиологических, что требует мультидисциплинарного подхода хирурга и терапевта. По данным современной литературы, в раннем послеоперационном периоде (до 90 дней) частота хирургических осложнений достигает 64 %, при этом преобладают инфекционные и связанные с желудочно-кишечным трактом (гастростаз, парез кишечника) осложнения [5, 8]. В нашем исследовании частота осложнений достигла 61,3 %. По данным литературы, частота сердечно-сосудистых событий после РЦЭ составляет от 1,4 до 4,1 % [4, 11]. В нашей работе в группе пациентов при отсутствии «активного терапевтического мониторинга» кардиальные осложнения составили 13,6 %, а при наблюдении

пациентов терапевтом на протяжении всего срока госпитализации — только 3,4 %.

В современной медицине в основе профилактики ранних хирургических осложнений после РЦЭ лежит применение протокола ускоренного восстановления пациентов после операции — ERAS, а в дальнейшем необходима коррекция метаболических нарушений. Для профилактики кардиоэмболических осложнений рекомендуются использование определенных шкал (Lee, Gupta, POSSUM) и возможная коррекция имеющихся факторов риска.

По данным различных авторов, использование протокола ERAS при проведении РЦЭ продемонстрировало снижение летальности, сроков стационарного лечения и частоты повторных госпитализаций; однако частота тяжелых послеоперационных осложнений оставалась достаточно высокой, что также выявлено нами при проведении настоящего исследования. В группе пациентов с применением частичного протокола ERAS частота послеоперационных хирургических осложнений и летальности была меньше, чем в группе пациентов без применения протокола ERAS. Активное наблюдение пациента терапевтом в течение всего срока госпитализации, коррекция

медикаментозной терапии и предоперационное обследование на догоспитальном этапе значительно снижали развитие кардиологических осложнений в послеоперационном периоде, в том числе и сроки самой госпитализации.

Заключение

Послеоперационные кардиальные осложнения наряду с хирургическими в настоящее время остаются наиболее частыми причинами удлинения сроков госпитализации и послеоперационной летальности у пациентов, подвергшихся РЦЭ. Большая часть больных имеет в анамнезе ту или иную сердечно-сосудистую патологию, не всегда диагностированную ранее или компенсированную, что повышает возможный риск периоперационных осложнений. Обследование пациента у терапевта перед планируемым оперативным вмешательством, подбор и коррекция медикаментозной терапии, а также активный мониторинг больного не только хирургом, но и терапевтом в послеоперационном периоде позволяют снизить частоту возможных сердечно-сосудистых событий и уменьшить продолжительность госпитализации.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Witjes J., Lebret T., Compérat E. et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020. PMID: 27375033.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость, смертность). М.: МНИОИ им П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity, mortality). Moscow: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen — branch FSBI «NMRC of radiology» of the Russian Ministry of Health, 2017. 250 p. (In Russ.)].
- Лоран О.Б., Серегин И.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И. 10-летний опыт применения прямых уретероинтестинальных анастомозов при кишечной деривации мочи после радикальной и простой цистэктомии. *Урология* 2015;(4):48–51. PMID: 26665765. [Loran O.B., Seregin I.V., Khachatryan A.L., Guspanov R.I. 10-year experience of using direct uretero-intestinal anastomoses in intestinal urine derivation after radical and simple cystectomy. *Urologiya = Urology* 2015;(4):48–51. PMID: 26665765. (In Russ.)].
- Даренков С.П., Котов С.В., Проскоков А.А. и др. Значение программы «хирургия быстрого восстановления» в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря. *Урология* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690. [Darenkov S.P., Kotov S.V., Proskokov A.A. et al. The importance of the program «rapid recovery surgery» in the surgical treatment of bladder tumors. *Urologiya = Urology* 2015;(6):109–15. PMID: 28247690. (In Russ.)].
- Aziz A., May M., Burger M. et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol* 2014;66(1):156–63. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.018. PMID: 24388438.
- 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. PMID: 18675501.
- Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. и др. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2013;(4):49–53. [Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Kotov S.V. et al. Postoperative complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plasticity (review). *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Vestnik of the Russian State Medical University* 2013;(4):49–53. (In Russ.)].
- Harraz A.M., Osman Y., El-Halwagy S. et al. Risk factors of hospital readmission after radical cystectomy and urinary diversion: analysis of a large contemporary series. *BJU Int* 2015;115(1):94–100. DOI: 10.1111/bju.12830. PMID: 24905239.
- Stein J., Lieskovsky G., Cote R. et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666–75. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.666. PMID: 11157016.
- Konety B., Allareddy V., Herr H. Complications after radical cystectomy: analysis of population-based data. *Urology* 2006;68:58–64. DOI: 10.1016/j.urology.2006.01.051. PMID: 16806414.
- Haden T.D., Prunty M.C., Jones A.B. et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians

Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? Eur Urol Focus 2017;pii: S2405–4569(17)30197–9. DOI: 10.1016/j.euf.2017.08.005. PMID: 28865996.

12. Novotny V., Hakenberg O.W., Wiessner D. et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. Eur Urol 2007;51(2):397–401. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.014. PMID: 16905242.

13. Fisher M.B., Svatek R.S., Hegarty P.K. et al. Cardiac history and risk of post-cystectomy cardiac complications. Urology 2009;74(5):1085–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2009.04.103. PMID: 19758689.

ORCID авторов

Д.П. Котова: <http://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

С.В. Котов: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

А.Л. Хачатрян: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

В.С. Шеменкова: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

ORCID of authors

Д.П. Kotova: <http://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

S.V. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-3764-6131>

A.L. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0003-3431-4289>

V.S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

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.

Статья поступила: 01.03.2018. **Принята в печать:** 10.04.2018.

Article received: 01.03.2018. **Accepted for publication:** 10.04.2018.