

Научная статья

УДК 617.735-002

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-5-11>

## Классификация цитомегаловирусного ретинита, основанная на результатах полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости

Б.С. Першин, А.А. Масчан, А.Б. Смирнова, О.Н. Мироненко

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Представить новую классификацию цитомегаловирусного ретинита. **Материал и методы.** Работа включает в себя две части: 1) определение взаимосвязи динамики результатов количественной полимеразной цепной реакции водянистой влаги и изменения площади очагов ретинонекроза; 2) определение вероятности развития рецидива цитомегаловирусного ретинита в зависимости от результатов полимеразной цепной реакции водянистой влаги на момент окончания лечения. Первая часть: 48 пациентов с цитомегаловирусным ретинитом в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (81 глаз, 778 наблюдений). Один раз в неделю пациенты получали интравитреальное введение противовирусных препаратов с забором внутриглазной жидкости до достижения ремиссии ретинонекроза. Одновременно с данными манипуляциями проводилась фоторегистрация изображений заднего отрезка глазного яблока. Вторая часть: 37 пациентов (62 глаза и 81 эпизод). Были изу-

чены все эпизоды цитомегаловирусного ретинита, у которых после достижения ремиссии было хотя бы одно наблюдение. **Результаты.** Первая часть: определена положительная, близкая к сильной корреляция между результатами полимеразной цепной реакции водянистой влаги и площадью ретинонекроза в течение наблюдения за каждым глазом. Это дает возможность судить об активности цитомегаловирусного ретинита по актуальным результатам полимеразной цепной реакции водянистой влаги. Вторая часть: при ненулевых результатах полимеразной цепной реакции водянистой влаги на момент окончания лечения, а также в тех случаях, если ремиссия фиксируется на основании данных офтальмоскопии, вероятность развития рецидива ретинонекроза больше, чем в случаях полной элиминации вируса из внутриглазной жидкости. Предложенная классификация подходит для лечения цитомегаловирусного ретинита.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусный ретинит, классификация, полимеразная цепная реакция внутриглазной жидкости

**Для цитирования:** Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б., Мироненко О.Н. Классификация цитомегаловирусного ретинита, основанная на результатах полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости. Российская детская офтальмология. 2024;45(1): 5–11. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-5-11>

**Автор, ответственный за переписку:** Борис Сергеевич Першин, [bpershin1984@yandex.ru](mailto:bpershin1984@yandex.ru)

### ABSTRACT

Original article

#### Classification of cytomegalovirus retinitis based on the results of polymerase chain reaction of intraocular fluid

Boris S. Pershin, Aleksey A. Maschan, Anna B. Smirnova, Olga N. Mironenko

*D. Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation*

**Purpose.** To present a new classification of cytomegalovirus retinitis. **Material and methods.** The work includes two parts: 1) determination of the relationship between the dynamics of the results of quantitative polymerase chain reaction of intraocular fluid and changes in the area of retinonecrosis foci; 2) evaluation of possible cytomegalovirus retinitis relapse depending on the results of the polymerase chain reaction of intraocular fluid at the end of treatment. First part: 48 patients with cytomegalovirus retinitis in the early period after hematopoietic stem cell transplantation (81 eyes, 778 observations). Once a week, patients

received intravitreal administration of antiviral drugs with intraocular fluid intake until remission of retinonecrosis was achieved. Simultaneously with these manipulations, photoregistration of images of the posterior segment of the eyeball was carried out. The second part: 37 patients (62 eyes and 81 episodes). All episodes of cytomegalovirus retinitis that had at least one observation after achieving remission were studied. **Results.** The first part: a positive, close to strong correlation was determined between the results of the polymerase chain reaction of intraocular fluid and the area of retinonecrosis during

observation of each eye. This makes it possible to evaluate the activity of cytomegalovirus retinitis by the actual results of the polymerase chain reaction of intraocular fluid. The second part: non-zero results of the polymerase chain reaction of intraocular fluid at the end of treatment, as well as in cases where remission is recorded based on ophthalmoscopy data, the probability of

relapse of retinonecrosis is greater than in cases of complete elimination of the virus from the intraocular fluid. The proposed classification is suitable for the treatment of cytomegalovirus retinitis.

**Key words:** *cytomegalovirus retinitis, classification, intraocular fluid polymerase chain reaction*

**For citation:** Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B., Mironenko O.N. Classification of cytomegalovirus retinitis based on the results of polymerase chain reaction of intraocular fluid. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024; 45(1): 5–11.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-5-11>

**Corresponding author:** Boris S. Pershin, [bpershin1984@yandex.ru](mailto:bpershin1984@yandex.ru)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) – это некроз сетчатки, который наиболее часто развивается у людей с выраженными нарушениями клеточного иммунитета. Это заболевание может явиться причиной необратимой слепоты, и благоприятность его исхода напрямую зависит от сроков диагностики и начала лечения [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [2–4], для ЦМВР характерно рецидивирующее течение. Принимая во внимание то, что потеря зрения происходит как в результате ретинонекроза, так и из-за отслойки сетчатки, рецидивирующий характер течения увеличивает риск необратимой потери зрения с каждым новым эпизодом этого заболевания.

На момент публикации настоящей работы наиболее распространены описанные ниже классификации ЦМВР. Классификация доктора D. Heiden (2007) делит ассоциированный с цитомегаловирусом (ЦМВ) некроз сетчатки на две формы: гранулярную, для которой свойственно медленное распространение, и отечную – развивающуюся быстро [5]. Другой классификацией ЦМВР является та, которую в 2008 г. представил доктор G.N. Holland. В своей работе он также разделил вирус-ассоциированный ретинонекроз на отечный (развивающийся быстро) и гранулярный (развивающийся медленно). Помимо этого, в эту классификацию введено понятие плотности очагов, которое определялось по возможности рассмотреть рисунок сосудистой оболочки под очагом ЦМВР, а также была учтена локализация очагов – введено поражение макулы, зрительного нерва и сосудистых аркад [6]. Несмотря на точность описания офтальмологических характеристик, по мнению авторов этой статьи, представленные классификации ЦМВР не являются клинически целесообразными. Они не отвечают на основные вопросы, связанные с острым вирус-ассоциированным некрозом сетчатки:

1. Необходимо ли проводить интравитреальные введения (ИВВ) противовирусных препаратов?

2. Какой препарат вводить?

3. Сколько ИВВ необходимо сделать именно данному пациенту.

В НИИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева в результате исследования, посвященного диагностике и лечению ЦМВР у детей-реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, была разработана новая классификация, основанная на актуальных результатах полимеразной цепной реакции (ПЦР) внутриглазной жидкости (ВГЖ), которая включает в себя алгоритм принятия решений по перечисленным выше вопросам. В настоящей работе представлена сама классификация и результаты исследования, послужившего основой для ее создания.

## ЦЕЛЬ

Представить новую классификацию ЦМВР.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа включает в себя две части: 1) определение взаимосвязи изменений результатов ПЦР ВГЖ и площади некроза сетчатки; 2) определение вероятности развития рецидива ЦМВР в зависимости от результатов ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов.

### Определение взаимосвязи между результатами ПЦР водянистой влаги и площадью ретинонекроза

В исследование вошли 48 пациентов (81 глаз, 778 наблюдений), перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, у которых в посттрансплантационном периоде развился ЦМВР. В большинстве случаев эти пациенты получали серию ИВВ противовирусных препаратов под контролем ПЦР ВГЖ для лечения ретинонекроза. ИВВ с забором ВГЖ проводили 1 раз в неделю. Одновременно с данными манипуляциями проводилась фоторегистрация изображений заднего отрезка глазного яблока.

Взаимосвязь площади некроза сетчатки и результатов ПЦР ВГЖ оценивалась при помощи within-subject-коэффициента корреляции. Этот критерий позволяет оценить, насколько результаты одного параметра сочетаются с результатами другого параметра.

Площадь поражения заднего отрезка глазного яблока оценивалась в «дисках зрительного нерва». Оценивалась только площадь белых очагов с ровными и неровными краями. Методика ПЦР ВГЖ не отличалась от стандартной методики этого исследования для плазмы крови.

Необходимо отметить, что в исследуемую выборку включены глаза без очагов ЦМВР с нулевыми результатами ПЦР, потому что в тех случаях, когда диагностировался новый клинический случай с поражением одного глаза, из второго брали ВГЖ для исключения доклинической стадии ретинонекроза.

#### **Определение вероятности развития рецидива ЦМВР в зависимости от результатов ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов**

В данное исследование вошли 37 пациентов (62 глаза и 81 эпизод). Были изучены все эпизоды ЦМВР, у которых после достижения ремиссии было хотя бы одно наблюдение. Для анализа построены дополненные кривые Каплана – Майера, а для сравнения их друг с другом использован логранговый тест.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

#### **Взаимосвязь между результатами ПЦР водянистой влаги и площадью ретинонекроза**

Поскольку всем пациентам с ЦМВР 1 раз в неделю проводилось ИВВ противовирусных препаратов с одновременным забором водянистой влаги и фоторегистрацией изображений глазного дна, был получен большой массив данных, который дал возможность изучить корреляцию вирусной нагрузки и площади поражения в динамике. Взаимосвязь результатов ПЦР ВГЖ и площади очагов ЦМВР была изучена в каждой точке наблюдения при помощи метода within-subject-корреляции.

Диаграммы рассеяния для площади некроза сетчатки и результатов ПЦР водянистой влаги, полученные отдельно для каждого глаза, представлены на *рисунке 1*.

Анализ приведенных диаграмм позволил определить склонность к заметной положительной корреляции. В этом анализе были использованы только данные тех пациентов, у которых был выявлен ретинонекроз, и не вошли данные пациентов без очагов ЦМВР и с отрицательными результатами ПЦР ВГЖ. Коэффициент Пирсона для 73 глаз, вошедших в этот анализ, представлен в *таблице 1*.

С учетом предположения о том, что средние значения площади ретинонекроза и концентрации молекул ДНК вируса могут отличаться как у разных пациентов, так и в разных глазах, т.е. при одинаковом значении одного признака значения другого могут колебаться, была определена линейная зависимость между результатами ПЦР ВГЖ и площадью очагов ЦМВР, общая для всех наблюдений. Коэффициент within-subject-корреляции между изучаемыми показателями равен 0,559 ( $p < 0,001$ ). В основе этого метода определения корреляции лежит оценка линейной регрессии, и это дало возможность определить, что с увеличением ПЦР ВГЖ на 1000 копий площадь поражения глазного дна, оцененная на том же визите, будет больше на 0,184 (95% ДИ 0,160–0,208).

Из вышесказанного следует то, что определена положительная, близкая к сильной корреляция между результатами ПЦР ВГЖ и площадью ретинонекроза в течение наблюдения за каждым глазом. Это дает возможность судить об активности ЦМВР по актуальным результатам ПЦР водянистой влаги.

#### **Определение вероятности развития рецидива ЦМВР в зависимости от результатов ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов**

Пациенты были ранжированы следующим образом: без данных о ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ, т.е. те, у кого решение о прекращении местного лечения принималось на основании данных офтальмоскопии; те, у кого копии ЦМВ были полностью элиминированы из водянистой влаги и результат ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ был нулевым, и те, у кого копии ЦМВ не были полностью элиминированы из водянистой влаги и результат ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ был ненулевым. Через 5 недель после ремиссии кумулятивная вероятность развития рецидива у пациентов без информации о ПЦР ВГЖ составила 60%, у пациентов с ненулевыми результатами – 50% и с нулевыми – 15%. Те пациенты, у которых была достигнута полная негативизация значений ПЦР ВГЖ, наблюдались максимально долго, и рецидивы были фиксированы до 44-й недели после ремиссии. Описанная зависимость представлена на *рисунке 2*.

Оценка роли различных факторов в формировании риска рецидива ЦМВР проводилась при помощи регрессии Кокса с такой переменной, как результат ПЦР ВГЖ на момент окончания серии ИВВ противовирусных препаратов (пациенты были разделены на подгруппы: отрицательный результат, ненулевой результат и нет сведений о вирусной нагрузке на момент окончания курса – в этом случае решение о прекращении серии ИВВ принималось на основании данных офтальмоскопии).



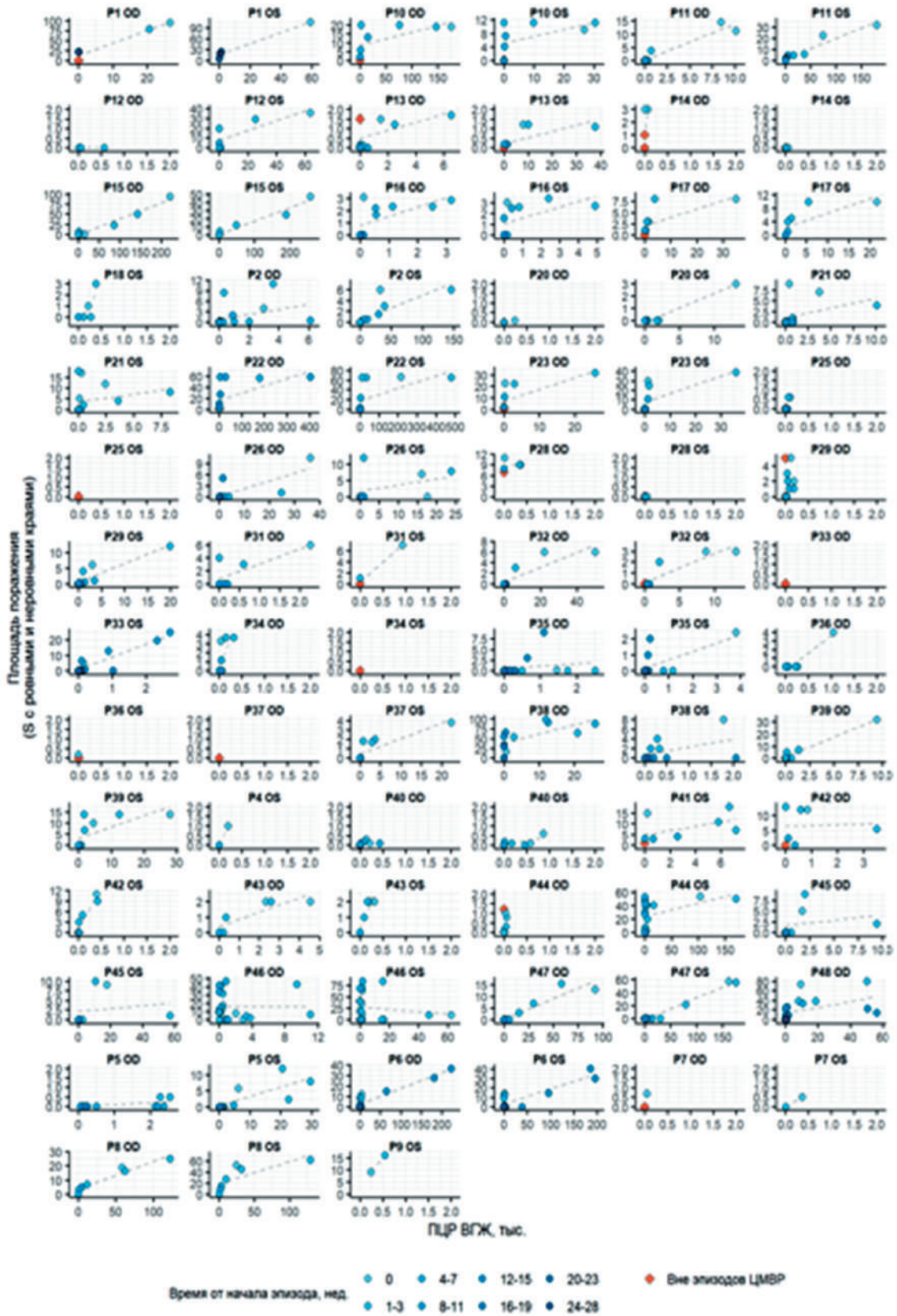


Рис. 1. Диаграммы рассеяния для площади поражения и ПЦР ВГЖ, полученные по данным каждого глаза

Fig. 1. Scattering diagrams for the affected area and HCV PCR obtained from the data of each eye

Оценка вклада различных факторов в формирование риска рецидива ЦМВР представлена в таблице 2.

Благодаря полученным оценкам, можно сделать следующее утверждение: при ненулевых результатах ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов, а также в тех случаях, когда решение о прекращении ИВВ принимается на основании данных офтальмоскопии, вероятность развития рецидива больше, чем в тех случаях, когда достигается отрицательный результат ПЦР ВГЖ.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание определенную в настоящей работе корреляцию результатов ПЦР ВГЖ с площадью некроза сетчатки, можно утверждать, что увеличение площади очагов ЦМВР сопряжено с активной репликацией вируса внутри гематоретинального барьера. Учитывая тот факт, что мутации в геноме ЦМВ способны приводить к формированию резистентности к ганцикловиру [7], увеличение количества копий ЦМВ на фоне ИВВ этого препарата является сигналом к его замене, потому что в обратном случае неминуемо приведет к увеличению площади некроза сетчатки. Резистентность ЦМВ к ганцикловиру определяется в результате молекулярно-генетического исследования, которое заключается в выявлении мутации в гене *UL-97* [8]. Однако,

Таблица 1

**Коэффициент корреляции Пирсона между ПЦР ВГЖ и площадью поражения для каждого глаза**

Table 1

**Pearson correlation coefficient between HCV PCR and lesion area for each eye**

Коэффициент корреляции Пирсона Pearson Correlation Coefficient	В целом (n = 73) Overall (n = 73)
Mean (SD)	0,687 (0,284)
Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	0,746 (0,556; 0,940)
Min – max	–0,144 – 1,000

по последовательно получаемым данным количественной ПЦР ВГЖ, можно отследить динамику концентрации нуклеиновых кислот вируса в водянистой влаге. С учетом того, что каждый раз, одновременно с ВГЖ, производится ИВВ противовирусного препарата, последовательный рост количества копий ЦМВ на фоне лечения может быть трактован как формирование резистентности к этому препарату. Для исключения влияния ошибки в результатах лаборатории на ход лечения, мы принимаем за последова-

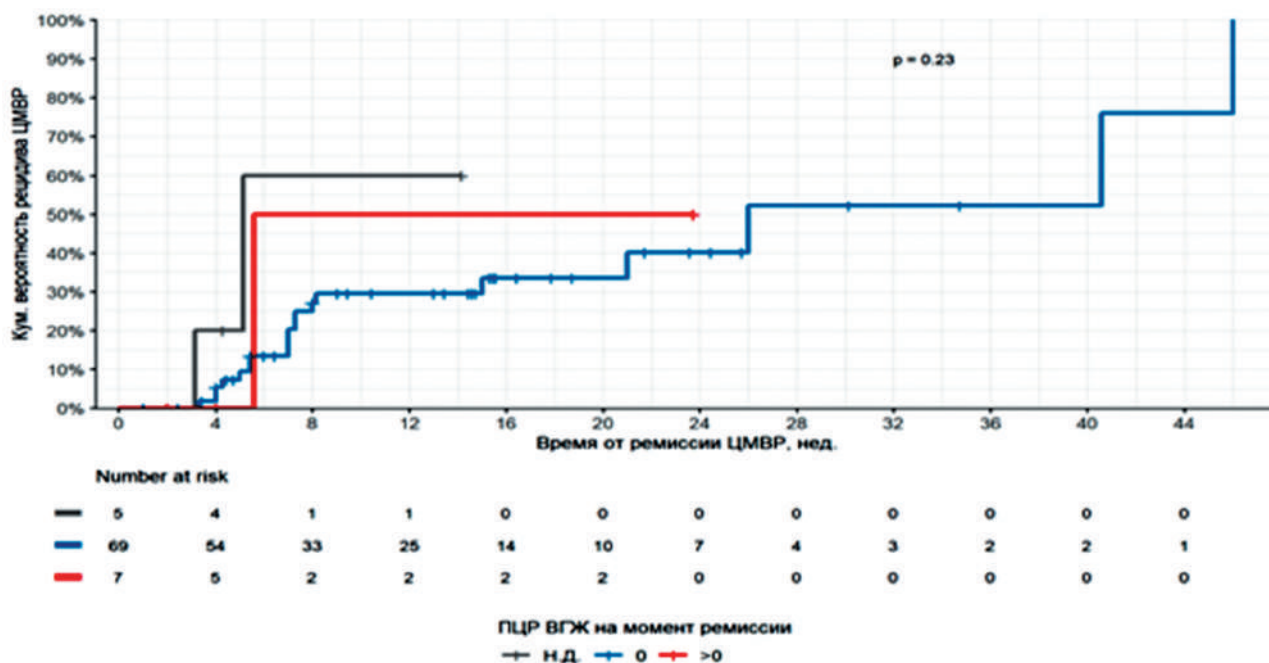


Рис. 2. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент ремиссии

Fig. 2. Dependence of the cumulative probability of CMVR recurrence on the values of HCV PCR at the time of remission

Таблица 2

Оценка вклада различных факторов в формирование риска рецидива ЦМВР

Table 2

Assessment of different factors influence on risk of CMVR recurrence

Переменная (реф. кат.) Variable (Reference category)	Коэффициент опасности (95% ДИ) HR (95% CI)	p-значение p-value
ПЦР ВГЖ на момент ремиссии – Н.Д. (реф. кат. – 0) CMV PCR at the time of remission – N.D. (Reference category – 0)	16,88 (1,92 – 148,27)	0,011
ПЦР ВГЖ на момент ремиссии – >0 (реф. кат. – 0) CMV PCR at the time of remission – >0 (Reference category – 0)	2,35 (1,01 – 5,45)	0,047
Новая волна ЦМВВ – Да (реф. кат. – Нет) New wave of CMV viremia – Yes (Reference category – No)	1,03 (0,41 – 2,64)	0,043

тельный рост результатов – увеличение количества копий ЦМВ в водянистой влаге в течение трех исследований подряд.

Принимая во внимание рецидивирующий характер ЦМВР, который описан многими авторами [2–4], можно предположить, что в тех случаях, когда решение о прекращении курса ИВВ противовирусных препаратов принимаются на основании данных офтальмоскопии, как это принято в большинстве клиник, живые копии ЦМВ остаются внутри гематоретинального барьера чаще, чем в тех случаях, когда курс ИВВ прекращается после полной элиминации вируса. Таким образом, можно утверждать, что во многих случаях рецидив ЦМВР связан с тем, что внутри глаза остаются живые копии ЦМВ, которые продолжают свою репликацию, что неизбежно приводит к появлению новых очагов ретинонекроза. Эта гипотеза подтверждается результатами настоящего исследования, в котором при полном уничтожении копий ЦМВ в ВГЖ количество рецидивов уменьшилось в 3,5–4,0 раза.

**Предлагаемая классификация ЦМВР:**

*Цитомегаловирусный ретинит*

а) **Активный (число)** – ПЦР ВГЖ положительная, в скобках ставится количество копий ЦМВ в 1 мл ВГЖ – последний результат ПЦР водянистой влаги в реальном времени.

**Резистентный к ...** – в тех случаях, когда предполагается развитие резистентности к одному из противовирусных препаратов, это обозначается в диагнозе.

б) **Ремиссия** – ПЦР ВГЖ – отрицательная.

**Механизм принятия решения с использованием предложенной классификации:**

При наличии копий ЦМВ во ВГЖ, необходимо проводить серию еженедельных ИВВ препарата

Ганцикловир. Объем вводимого в стекловидное тело препарата стандартный и составляет 0,1 мл. Доза препарата выбирается в начале курса лечения в зависимости от выраженности патологического процесса из расчета 2,0 мг препарата на каждые 50 000 копий ЦМВ в 1,0 мл водянистой влаги. Максимальная концентрация препарата Ганцикловир составляет 8,0 мг/0,1 мл. Продолжать введения необходимо до полной элиминации копий вируса из ВГЖ, т.е. до достижения отрицательного результата ПЦР ВГЖ. В тех случаях, когда несмотря на еженедельные ИВВ препарата Ганцикловир, количество копий вируса в ВГЖ растет в течение 3 недель, можно сделать предположение о том, что произошла мутация генома ЦМВ с развитием резистентности к применяемому препарату, из чего следует необходимость замены препарата. В этом случае авторы данной статьи рекомендуют ИВВ препарата Фоскарнет в концентрации 2,4 мг/0,1 мл. Во всех случаях, когда нуклеиновые кислоты ЦМВ не обнаруживаются в водянистой влаге, ИВВ противовирусных препаратов не имеют смысла.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Предложенная авторами настоящей работы классификация подходит для лечения острого ЦМВР. Использование алгоритмов принятия решений, заложенного в настоящей классификации, позволит добиться ремиссии вирус-ассоциированного некроза и уменьшит потенциально возможное количество его рецидивов.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Guex-Crosier Y, Telenti A. An epidemic of blindness: a consequence of improved HIV care? Bull World Health Organ. 2001;79(3): 181.
2. Heiden D, Tun N, Maningding E, Heiden M, Rose-Nussbaumer J, Chan KN, Khizniak T, Yakubenko A, Lewallen S, Keenan JD,



- Saranchuk P. Training clinicians treating HIV to diagnose cytomegalovirus retinitis. *Bull World Health Organ.* 2014 Dec 1;92(12): 903–908. doi: 10.2471/BLT.14.142372
- Heiden D, Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. *BMC Infect Dis.* 2011 Nov 24;11: 327. doi: 10.1186/1471-2334-11-327
  - Tun N, London N, Kyaw MK, Smithuis F, Ford N, Margolis T, Drew WL, Lewallen S, Heiden D. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar. *J Int AIDS Soc.* 2011 Aug 15;14: 41. doi: 10.1186/1758-2652-14-41
  - Heiden D, Ford N, Wilson D, Rodriguez WR, Margolis T, Janssens B, Bedelu M, Tun N, Goemaere E, Saranchuk P, Sabapathy K, Smithuis F, Luyirika E, Drew WL. Cytomegalovirus retinitis: the neglected disease of the AIDS pandemic. *PLoS Med.* 2007 Dec;4(12):e334. doi: 10.1371/journal.pmed.0040334
  - Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, Yu F, Goldenberg DT, Folz IC, Cumberland WG, McCannel CA, Helm CJ, Hardy WD; UCLA CMV Retinitis Study Group. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. I. Findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994). *Am J Ophthalmol.* 2008 Jan;145(1): 5–11. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.023
  - Jabs DA, Martin BK, Forman MS, Hubbard L, Dunn JP, Kempen JH, Davis JL, Weinberg DV; Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance Study Group. Cytomegalovirus resistance to ganciclovir and clinical outcomes of patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jan;135(1): 26–34. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01759-2
  - Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res.* 2006 Sep;71(2–3): 154–163. doi: 10.1016/j.antiviral.2006.05.002

#### Информация об авторах

**Борис Сергеевич Першин** – к.м.н., врач-офтальмолог, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, bpershin1984@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

**Алексей Александрович Масчан** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заместитель генерального директора по научно-клинической работе НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, amaschan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

**Анна Борисовна Смирнова** – врач-офтальмолог отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, anja03@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

**Ольга Николаевна Мироненко** – специалист по статистическому анализу отдела статистики НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, freelomir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

#### Information about the authors

**Boris S. Pershin**, PhD in Medicine, Ophthalmologist, Senior researcher of the Department of Head and Neck Surgery, bpershin1984@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

**Aleksey A. Maschan**, Doctor of Science in Medicine, Professor, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, Deputy Director General for Scientific and Clinical Work, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, amaschan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

**Anna B. Smirnova**, Ophthalmologist of the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the D. Rogachev NMC DGOI, anja03@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

**Olga N. Mironenko**, Specialist in statistical analysis of the Department of Statistics, I. freelomir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>

#### Вклад авторов в работу:

**Б.С. Першин:** разработка структуры дизайна исследования, сбор и анализ материала, написание текста.

**А.А. Масчан:** существенный вклад в разработку структуры и дизайна исследования.

**А.Б. Смирнова:** сбор материала.

**О.Н. Мироненко:** статистическая обработка полученного материала.

#### Authors' contribution:

**B.S. Pershin:** development of the research design structure, collection and analysis of the material, writing the text.

**A.A. Maschan:** significant contribution to the development of the structure and design of the study.

**A.B. Smirnova:** collecting material.

**O.N. Mironenko:** statistical processing of the received material.

**Финансирование:** Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ИСМЖЕ.

**Согласие пациентов на публикацию:** Письменного согласия на публикацию получено не было. Статья не содержит никакой личной информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Funding:** The authors did not receive a specific grant for this study from any funding agency in the public, commercial and non-profit sectors.

**Authorship:** The authors confirm that they meet the current ISMJE authorship criteria.

**Patients' consent to publication:** No written consent to publication was received. The article does not contain any personal information

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

*Поступила: 27.09.2023*

*Переработана: 24.12.2023*

*Принята к печати: 01.02.2024*

*Originally received: 27.09.2023*

*Final revision: 24.12.2023*

*Accepted: 01.02.2024*