



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК 617.736

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>

К вопросу о резистентности диабетического макулярного отека

М.М. Бикбов, Т.Р. Гильманшин, К.И. Кудоярова

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить морфофункциональные особенности диабетического макулярного отека (ДМО) и предложить классификацию степени его резистентности.

Материал и методы. В исследовании участвовало 448 пациентов (448 глаз) с впервые выявленным ДМО. Проводилось полное офтальмологическое исследование, включая спектральную оптическую когерентную томографию макулярной области. Все пациенты были разделены на 3 группы исследования в зависимости от использованного анти-VEGF-препарата: Бролуцизумаба (138), Ранибизумаба (142) и Афлиберцепта (168). Все пациенты (110), резистентные к загрузочным дозам анти-VEGF-препарата, были переключены на интравитреальное введение дексаметазон-содержащего имплантата. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Результаты. По результатам проведенного нами исследования общий процент резистентности к терапии анти-VEGF-препаратами у пациентов с ДМО составил 24,6%. При этом в 1-й группе он отмечен у 20,2% пациентов, во 2-й группе – у 28,1% и в 3-й группе – у 25,0%. Установлено, что при переключении на интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата происходило повышение остроты зрения в исследуемых группах соответственно с 0,25 до 0,67, с 0,04 до 0,3 и с 0,38 до 0,6 на фоне уменьшения отека сетчатки.

Заключение. Применение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата способствовало улучшению архитектоники ретинальных слоев, повышению остроты зрения и уменьшению отека сетчатки в 1-й группе у 92,9% пациентов, во 2-й группе у 87,5% и в 3-й группе у 90,5% при сроке наблюдения 6 месяцев. Разработанная клиническая классификация степени резистентности ДМО в зависимости из морфофункциональных особенностей сетчатки пациента способствует принятию оптимального решения в отношении выбора наиболее эффективной стартовой интравитреальной фармакотерапии данного заболевания.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, анти-VEGF-препараты, классификация резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии, имплантат с дексаметазоном

Для цитирования: Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Кудоярова К.И. К вопросу о резистентности диабетического макулярного отека. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 11–16.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>

Автор, ответственный за переписку: Кудоярова Ксения Игоревна, pasinkowa2012@yandex.ru

Original article

Criteria for resistance in diabetic macular edema

M.M. Bikbov, T.R. Gilmashin, K.I. Kudoyarova

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the morphofunctional features of diabetic macular edema (DME) and propose a classification of the degree of its resistance. **Material and methods.** The study included 448 patients (448 eyes) with newly diagnosed DME. A complete ophthalmological examination was performed, including spectral optical coherence tomography of the macular area. All patients were divided into 3 study groups depending on the anti-VEGF drug used: Brolocizumab (138), Ranibizumab (142) and Aflibercept (168). All patients (110) resistant to loading doses of an anti-VEGF drug were switched to intravitreal administration of a dexamethasone-containing implant. The observation period was 6 months. **Results.** According to the results of our study, the overall percentage of resistance to anti-VEGF therapy in patients with DME was 24.6%. At the same time, in group 1 it was observed in 20.2% of patients, in group 2 in 28.1% and in group 3 in 25.0%. It was found that when switching to intravitreal administration of a dexamethasone-containing biodegradable implant, there was an increase in visual acuity in the studied groups, respectively, from 0.25 to 0.67, from 0.04 to 0.3 and from 0.38 to 0.6 against the background of a decrease in retinal edema. **Conclusion.** The use of a dexamethasone-containing biodegradable implant after 6 months improved the architectonics of the retinal layers, increased visual acuity and reduced retinal edema in group 1 in 92.9% of patients, in group 2 in 87.5% and in group 3 in 90.5%. The developed clinical classification of the degree of DME resistance, depending on the morphofunctional features of the patient's retina, contributes to making the optimal decision regarding the choice of the most effective initial intravitreal pharmacotherapy for this disease. Key words: diabetic macular edema, anti-

VEGF drugs, classification of DME resistance to intravitreal pharmacotherapy, dexamethasone implant

For quoting: Bikbov M.M., Gilmashin T.R., Kudoyarova K.I. Criteria for resistance in diabetic macular edema. Point of view. East – West. 2023;3: 11–16. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>
Corresponding author: Ksenia I. Kudoyarova, pasinkowa2012@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из главных причин ухудшения зрения у больных сахарным диабетом – СД [1, 2]. Нарушение проницаемости ретинальных сосудов и ретинальная ишемия приводят к манифестации ДМО [3]. В последние годы все больше ученых важную роль в развитии данного заболевания отводят цитокинам (проангиогенным интерлейкинам – IL-1, IL-6, IL-8, фактору некроза опухоли (tumor necrosis factor alpha – TNF), роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF)) и др. [5–7].

Одним из вариантов терапии ДМО является интравитреальное введение (ИВВ) анти-VEGF-препаратов, эффективность и безопасность которых была доказана базовыми международными многоцентровыми исследованиями [8, 9]. Тем не менее около 30% пациентов остаются резистентными к проводимому лечению [10, 11]. Следует отметить, что ДМО считается резистентным, если уменьшение толщины сетчатки снижается менее чем на 10% по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) [12, 13]. Кроме того, использование стероидной интравитреальной фармакотерапии при ДМО оказывает комплексное воздействие, тогда как анти-VEGF-терапия воздействует только на одну составную часть процесса воспаления [14–16].

С учетом данных о воспалительной природе патогенеза ДМО, использование интравитреального имплантата с дексаметазоном, вероятно, может способствовать стабилизации контактов между клетками эндотелия, снижению отложения фибрина, ингибированию синтеза VEGF и провоспалительных цитокинов [17–19].

Исследования выявили, что при резистентности к анти-VEGF-терапии ИВВ дексаметазона позволяет статистически значимо уменьшить толщину сетчатки в центральной зоне и повысить остроту зрения [20]. Тем не менее вопрос об оптимальной стартовой антивазопролиферативной терапии ДМО остается нерешенным и требует дальнейшего изучения [17, 18, 21].

ЦЕЛЬ

Оценить морфофункциональные особенности ДМО и предложить классификацию степени его резистентности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 448 пациента (448 глаз) с впервые выявленным ДМО и компенсированным СД 2-го

типа, продолжительность которого составляла в среднем $12,1 \pm 3,3$ года. Средний возраст пациентов – $64,3 \pm 4,9$ года. Количество женщин – 228 (50,9%), мужчин – 220 (49,1%).

В 1-ю группу были включены 138 пациентов, которым было выполнено 5 загрузочных интравитреальных инъекций Бролуцизумаба. Во 2-ю группу вошли 142 пациента, которым произведено 3 загрузочных интравитреальных инъекций Ранибизумаба. В 3-ю группу вошли 168 пациентов, которым было сделано 5 загрузочных интравитреальных инъекций Афлиберцепта.

Все пациенты, резистентные к загрузочным дозам анти-VEGF-препарата, были переключены на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата (Озурдекс). После проведенных интравитреальных инъекций была назначена местная антибактериальная терапия, контроль внутриглазного давления.

Проводилось полное офтальмологическое исследование, включая спектральную ОКТ макулярной области оперированного глаза на приборе RS 3000 (NIDEK, Япония), в режиме «macula multi cross, 6 mm». Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

Статистический анализ полученных результатов был выполнен с применением методов описательной статистики и программы Statistica 10. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного нами исследования, общее число резистентных к терапии анти-VEGF-препаратами пациентов с ДМО составило 110 (24,6%). В результате проведения загрузочных инъекций исследуемых анти-VEGF-препаратов было выявлено, что 28 пациентов (20,2%) 1-й группы оказались резистентными к проведенной терапии. Во 2-й группе ответ на проведенное лечение отсутствовал у 40 пациентов, что составило 28,1%. В 3-й группе рефрактерный к лечению ДМО имел место у 42 пациентов (42 глаза) – 25,0%.

Проведя анализ снимков ОКТ пациентов, резистентных к антивазопролиферативной терапии, были выявлены общие характерные признаки, выражающиеся в отслойке нейрорепителлия, наличии гиперрефлективных очагов, кист ($d > 200$ мкм), толщины сетчатки в макуле > 450 мкм.

Через 1 месяц после переключения на имплантат с дексаметазоном, по данным ОКТ, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась во всех исследуемых 1–3-й группах: на 38,5, 16,7 и 24,3 соответственно (рис. 1). Через 2 месяца отмечалось дальнейшее уменьшение толщины сетчатки в фовеа, причем в 1-й группе уже на 47,1%, во 2-й группе на 34,5% и в 3-й группе на 42,2%. Через 3 месяца в 1-й группе наблюдалось уже значительное уменьшение

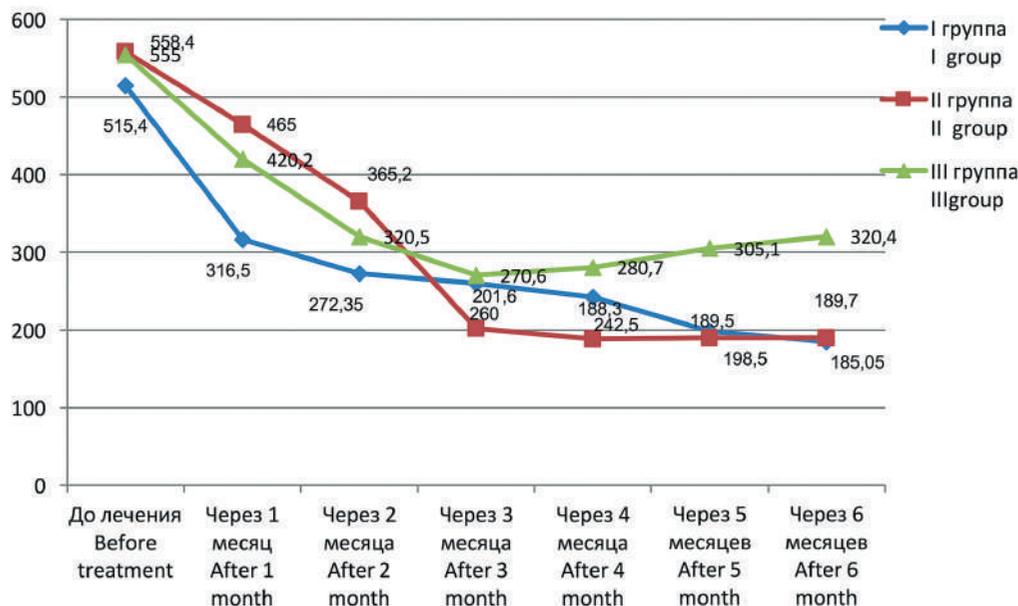


Рис. 1. Динамика толщины сетчатки в макулярной области после имплантации имплантата с дексаметазоном у пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком в сравниваемых группах

Fig. 1. Dynamics of retinal thickness in the macular area after implantation of an implant with dexamethasone in patients with resistant diabetic macular edema in the compared groups

толщины сетчатки в среднем на 60,8% ($p < 0,05$), во 2-й группе – на 63,8% и в 3-й группе – на 51,2%.

Через 6 месяцев в 1-й группе отсутствие отека имело место в 92,9% случаев, или у 26 пациентов, во 2-й – в 87,5% (у 35 пациентов), а в 3-й группе – в 90,5% (у 38).

Помимо нормализации толщины сетчатки после переключения на кортикостероидную терапию, во всех 3 сравниваемых группах уже через 2 месяца отмечалось повышение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) после лечения в 2 раза. Установлено, что при переключении на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата произошло повышение остроты зрения в динамике в исследуемых группах соответственно с 0,25 до 0,67, с 0,04 до 0,3 и с 0,38 до 0,6 на фоне уменьшения отека сетчатки (рис. 2). При этом максимальное повышение МКОЗ в 1-й (всего у 92,9% пациентов) и 3-й (у 90,5% пациентов) группах было достигнуто через 4–5 месяцев, после чего острота зрения в них осталась на том же уровне и через полгода. Во 2-й группе наиболее высокое повышение корригированной остроты зрения отмечалось у 87,5% пациентов, причем наибольшая МКОЗ была достигнута только к 6-му месяцу.

В результате проведенного исследования, на основании полученных первичных морфофункциональных характеристик (до проведения анти-VEGF-терапии), была разработана клиническая рабочая классификация ДМО. Согласно предложенной классификации ДМО был разделен нерезистентный и резистентный. Последний, в свою очередь, включает низкорезистентный (к загрузочным инъекциям анти-VEGF-препарата, но с хорошим ответом на 1 инъекцию имплантата с дексаметазоном) и

высокорезистентный (как к загрузочным инъекциям анти-VEGF-препарата, так и к однократной инъекции имплантата с дексаметазоном) (таблица).

Несколько слов необходимо сказать и о таких характеристиках, как, например, отслойка нейроэпителлия, которая отсутствует при нерезистентном ДМО и практически одинаково часто (в 97–99% случаев) наблюдается при резистентном отеке, хотя отчетливой разницы в ее диагностировании при низко- или высокорезистентной степени мы не обнаружили. Это положение касается и гиперрефлекторных очажков, диагностирование которых при нерезистентном ДМО не превышает 5%, а при резистентном отеке имеет место очень часто, варьируя от 94 до 98%, но с небольшой разницей при низко- и высокорезистентной степени.

Учитывая, что в качестве терапии первой линии ДМО или в комбинации с анти-VEGF-препаратом может быть рекомендован имплантат дексаметазона для интравитреальных инъекций [7, 10, 12], наши пациенты, оказавшиеся резистентными к антивазопролиферативной терапии, были переключены на альтернативный вариант пролонгированного лечения – ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата. Следует указать, что, по данным литературы, максимальный терапевтический эффект после интравитреального введения Озурдекса наблюдается в большинстве случаев через 2 месяца и сохраняется на протяжении еще месяца [8, 17]. В нашем исследовании уже через месяц после интравитреальной имплантации препарата у большинства пациентов имела место тенденция к уменьшению толщины центрального отдела сетчатки. Через 3 месяца мы фиксировали уже значительное уменьшение отека и

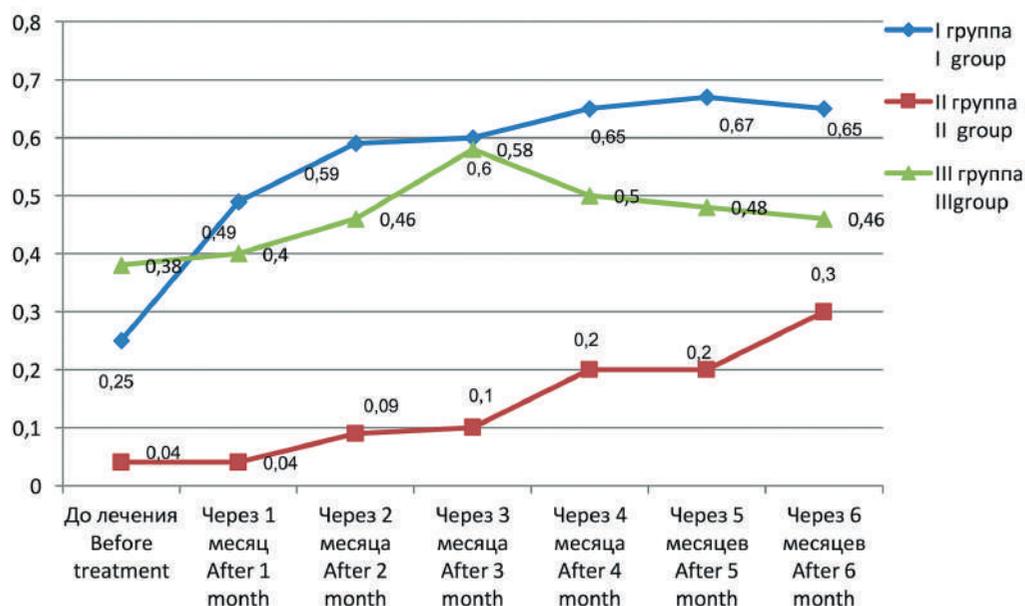


Рис. 2. Динамика остроты зрения при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком в сравниваемых группах

Fig. 2. Dynamics of visual acuity when using an implant with dexamethasone in patients with diabetic macular edema in the compared groups

Таблица

Клиническая классификация ДМО на основании морфофункциональных характеристик сетчатки

Table

Clinical classification of DME based on the morphofunctional characteristics of the retina

Основные характеристики Main characteristics	Нерезистентный Not refractory	Резистентный Refractory	
		низкорезистентный low refractory	высокорезистентный high refractory
Острота зрения Visual acuity	>0,4	<0,3	<0,1
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм Retinal thickness in the macular area, μm	<450	>450	>550
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л Level of glycated hemoglobin, mmol/l	<7,5	>7,5	>8,5
Наличие кист (да/нет) Presence of cysts (yes/no)	20%	80%	90%
Диаметр кист >200 мкм Cyst diameter >200 μm	нет	нет	есть

улучшение структуры сетчатки, через 2 месяца – повышение остроты зрения.

Кроме того, согласно данным научной литературы [8, 9], после 2 лет инъекций, в частности Ранибизумаба, макулярный отек сохранялся в среднем у 23% пациентов, а после 3 лет его применения – у 34,2%. По результатам же проведенного нами исследования процент резистентности к терапии анти-VEGF-препаратами пациентов с ДМО значительно не отличался и варьировал, составляя 20,2%

при терапии Бролуцизумабом, 28,1% – Ранибизумабом и 25,0% – Афлиберцептом. Нужно, однако, отметить, что в нашем исследовании максимальный срок наблюдения за пациентами не превышал 6 месяцев.

Разработанная клиническая классификация резистентности ДМО позволяет принять решение о выборе наиболее эффективного препарата для стартовой терапии исходя из морфофункциональных особенностей сетчатки того или иного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота резистентного диабетического макулярно-го отека при лечении Бролуцизумабом, Ранибизумабом и Афлиберцептом составила соответственно 20,2, 28,1 и 25% соответственно.

Выявлено, что при переключении с терапии Бролуцизумабом, Ранибизумабом, Афлиберцептом на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата значимое повышение остроты зрения на фоне уменьшения отека сетчатки через 6 месяцев произошло соответственно у 92,9, 87,5 и 90,5% пациентов.

Разработанная клиническая классификация резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии в зависимости от морфофункциональных особенностей сетчатки пациента способствует принятию оптимального решения в отношении выбора наиболее эффективного препарата для стартовой терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(4): 66–69. [Bikbov MM, Gil'manshin TR, Zainullin RM, Kudoyarova KI. Epidemiology of diabetic retinopathy in the republic of Bashkortostan. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(4): 66–69. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.9
2. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, et al. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1): 15. doi: 10.1186/s12886-018-1022-9
3. Choi MY. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. *PloS One*. 2019;14(9): e0222364. doi: 10.1371/journal.pone.0222364
4. Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(4): 80–85. [Santoro EYu. Experiences of using aflibercept in diabetic macular edema treatment: data from routine clinical practice. *Russian ophthalmological journal*. 2018;11(4): 80–85 (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85
5. Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;6(11): 583–687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687
6. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4): 427–445. doi: 10.1007/s00281-019-00750-7
7. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. Clinical guidelines of the European Society of Retinologists (EURETINA) for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2017;25.
8. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59: 1244–1253. doi: 10.2337/db09-1216
9. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep*. 2012;12: 364–375. doi: 10.1007/s11892-012-0281-8
10. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Láins I, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*. 2018;55: 789–796. doi: 10.1007/s00592-018-1151-x
11. Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбнев И.О. и др. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2): 383–388. [Kamenskikh TG, Batishcheva YuS, Kolbenev IO, et al. Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2017;13(2): 383–388. (In Russ.)]
12. Martínez AH, Delgado EP, Silva G, et al. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? *European Journal of Ophthalmology*. 2020;30(5): 1091–1098. doi: 10.1177/1120672119848257
13. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American J Ophthalmology*. 2016;172: 72–79. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012
14. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan. J Ophthalmol*. 2019;9(4): 233–242. doi: 10.4103/tjo.tjo_68_19
15. Elbay A, Kirik F, Ekinici C, Koysak A. Regression of Serous Macular Detachment After Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;24. doi: 10.1089/jop.2019.0028
16. Chang-Lin J, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52: 80–86. doi: 10.1167/iov.10-5285
17. Kodjikian L. International, Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *BioMed*. 2018;8289253: 16. doi: 10.1155/2018/8289253
18. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013;7: 1423–1428. doi: 10.2147/OPTH.S48364
19. Bikbov MM, Gilmanshin TR, Zainullin RM, et al. Macular pigment optical density and its determinants in a russian population: the ural eye and medical study. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(8): e1691–e1700. doi: 10.1111/aos.15131
20. García-Layana A, Figueroa MS, Arias L, et al. Clinical Decision-Making when Treating Diabetic Macular Edema Patients with Dexamethasone Intravitreal Implants. *Ophthalmologica*. 2018;240(2): 61–72. doi: 10.1159/000486800
21. Igllicki M, Busch C, Zur D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes. *Retina*. 2019;39(1): 44–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002196

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – доктор медицинских наук, профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Гильманшин Тимур Риксович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной и лазерной хирургии УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, timdoct@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>

Кудоярова Ксения Игоревна – научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov – MD, Professor, Director of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Timur R. Gilmanshin – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Pathology of the macular region of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, timdoct@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>

Ksenia I. Kudoyarova – researcher of the department of vitreoretinal and laser surgery, of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Вклад авторов

Бикбов М.М. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Гильманшин Т.Р. – редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Кудоярова К.И. – сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contributions

Bikbov M.M. – significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

Gilmanshin T.R. – editing, final approval of the version to be published.

Kudoyarova K.I. – collection, analysis and processing of material, statistical data processing, text writing.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Согласие пациента на публикацию: письменного согласия пациентов на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Patient consent to publication: written consent from the patients for publication of this material was not obtained. It does not contain any personally identifiable information.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 12.05.2023

Переработана: 06.07.2023

Принята к печати: 07.07.2023

Originally received: 12.05.2023

Final revision: 06.07.2023

Accepted: 07.07.2023

