

Обзор

Применение регорафениба при колоректальном раке

М.И. Секачева^{✉1}, Н.Н. Багмет², А.А. Гурьянова¹, Д.О. Аль Раши¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

[✉]sekach_rab@mail.ru

Аннотация

Колоректальный рак – это третий по распространенности вид рака во всем мире у мужчин и второй – у женщин. Отмечается ежегодное увеличение заболеваемости колоректальным раком, при этом у значительного числа пациентов болезнь выявляется уже на поздних стадиях. Регорафениб является пероральным мультикиназным ингибитором, таргетно влияет на VEGF1, VEGF2, VEGF3, PDGFR, FGFR, участвующие в регуляции ангиогенеза опухоли, и KIT, RET, RAF-1, BRAF, участвующие в онкогенезе. Регорафениб достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость, таким образом, одобрен для лечения метастатического колоректального рака, резистентного к лечению химиотерапевтическими препаратами на основе фторпиримидина, оксалиплатина или иринотекана в комбинации с ингибитором VEGFR, а также к анти-EGFR-антителам для пациентов с диким типом гена KRAS. В статье представлены данные крупных исследований, проведенных для изучения свойств и оценки эффективности и безопасности регорафениба. В обзоре рассмотрены и проанализированы результаты недавних исследований по изменению показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, эффективности терапии регорафенибом, безопасности и объективного ответа.

Ключевые слова: регорафениб, метастатический колоректальный рак.

Для цитирования: Секачева М.И., Багмет Н.Н., Гурьянова А.А., Аль Раши Д.О. Применение регорафениба при колоректальном раке. Современная Онкология. 2019; 21 (2): 33–36. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190416

Review

The use of regorafenib in colorectal cancer

Marina I. Sekacheva^{✉1}, Nikolai N. Bagmet², Anastasia A. Guryanova¹, Diana O. Al' Rashi¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

[✉]sekach_rab@mail.ru

Abstract

Colorectal cancer is the third most common type of cancer in men and the second in women worldwide. The data demonstrate the increase in the annual incidence of colorectal cancer, but still the significant number of patients is detected having late-stage cancer. Regorafenib is an oral multi-kinase inhibitor that targets kinases VEGF1, VEGF2, VEGF3, PDGFR, and FGFR involved in the regulation of tumor angiogenesis, and KIT, RET, RAF-1, BRAF involved in oncogenesis. The application of regorafenib has shown statistically significant increase of progression-free survival and overall survival, thus regorafenib been approved for the treatment of metastatic colorectal cancer, associated with resistance to fluoropyrimidine, oxaliplatin or irinotecan-based therapy in combination with the VEGFR inhibitor and anti-EGFR-antibodies in patients with wild type KRAS gene. The article deals with the results of major studies carried out to explore the characteristics and efficacy and safety evaluation of regorafenib. We have analyzed in the review the results of recent studies on changes in indicators of overall survival, progression-free survival, and the efficacy of regorafenib therapy, safety and objective response.

Key words: regorafenib, metastatic colorectal cancer.

For citation: Sekacheva M.I., Bagmet N.N., Guryanova A.A., Al' Rashi D.O. The use of regorafenib in colorectal cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (2): 33–36. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190416

Колоректальный рак (КРР) продолжает оставаться и по настоящее время глобальной проблемой здравоохранения, при этом за 2012 г. было зарегистрировано около 1,4 млн новых случаев и 694 тыс. летальных исходов [1]. В России в 2017 г. впервые выявлены более 60 тыс. пациентов с КРР. Значительного прогресса в лечении таких больных удалось добиться не только за счет открытия новых молекул, но и за счет усовершенствования диагностического алгоритма, учитывающего такие важные показатели, как, например, локализация первичной опухоли и мутационный статус генов опухоли.

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями при выборе таргетного агента для терапии КРР рекомендуется выполнение анализа биоптата опухоли на мутацию RAS (экзоны 2–4 генов KRAS и NRAS). Это позволяет более точно прогнозировать заболе-

вание и предсказывать ответ опухоли на различные виды лекарственной терапии. Данная практика широко распространена во всем мире. Несмотря на то что в России тестирование на мутацию RAS активно внедряется в рутинную практику, по оценке практикующих российских врачей-онкологов в среднем данный вид анализов пока доступен не более чем для 50% онкологических пациентов.

За последние десятилетия с открытием новых лекарственных препаратов, современных хирургических методов лечения и при правильном выборе тактики лечения продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРР значительно увеличилась, перешагнув средний показатель в 2 года. Эти успехи в лечении КРР были бы невозможны без открытия новых препаратов и встраивания их в общий алгоритм лечения. Одним из таких препаратов стал регорафениб.

Мультикиназный ингибитор регорафениб имеет активность в отношении медиаторов ангиогенеза и стромальных рецепторных тирозинкиназ, таких как VEGFR1/3, PDGFR- β , FGFR-1 и TIE-2, а также ингибирует онкогенные рецепторные тирозинкиназы (с-KIT, RET) и внутриклеточные сигнальные киназы (с-RAF/RAF-1, BRAF, BRAFV600E) [2].

Эффективность лечения регорафенибом у пациентов как с рефрактерной, так и с прогрессивной формой метастатического КРП (мКРП) были достоверно доказаны в III фазе клинических исследований CORRECT [3] и CONSIGN [4]. Результаты исследования III фазы CORRECT показали статистически значимое увеличение средней общей выживаемости (ОВ) в группе, принимавшей регорафениб (6,4 мес), по сравнению с плацебо (5,0 мес) у пациентов с мКРП после прогрессии на фоне стандартной терапии. При этом отношение рисков (ОР) регорафениба составило 0,77 (95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,94; $p=0,0052$) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) 0,49 (0,42–0,58), что свидетельствует о достоверном снижении риска летального исхода при терапии регорафенибом на 23%. Эффективность регорафениба была доказана среди пациентов всех подгрупп за исключением пациентов с ректальным раком, у которых лечение регорафенибом показало меньшее преимущество, чем у пациентов исключительно с раком толстого отдела кишечника (ОР 0,95, 95% ДИ 0,63–1,43 vs ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,89).

Данные результаты были подтверждены в исследовании III фазы CONCUR с участием пациентов из азиатской популяции, значительная часть которых не принимала ранее таргетной терапии, продемонстрировавшем еще более значимое улучшение ОВ и ВБП (ОР 0,55, 95% ДИ 0,40–0,77; $p=0,00016$) [5].

В клинической практике помимо учета достоверной эффективности препарата важно оценивать профиль возможных нежелательных явлений, выявлять пути их устранения, а также находить прогностические маркеры эффективности ответа от терапии в целом у конкретной группы пациентов, что в конечном итоге позволит установить самую оптимальную и рациональную тактику лечения мКРП. С момента введения в клиническую практику регорафениба прошло достаточно много времени, что позволило накопить большой объем информации о его применении в клинической практике и найти пути решения определенных сложностей, связанных с его использованием.

Так, для предупреждения токсичности регорафениба необходим безопасный дозовый режим. В практических рекомендациях RUSSCO 2018 по лечению рака прямой кишки, рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения указаны оптимальные дозировки регорафениба. Назначение регорафениба 160 мг/сут внутрь 1 раз в день 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или 120 мг/сут внутрь 1 раз в день 1–21-й дни, 1 нед перерыв, или 80 мг/сут внутрь 1 раз в день 1 нед, при удовлетворительной переносимости увеличение дозы до 120 мг/сут внутрь 1 раз в день на 2-й неделе, при удовлетворительной переносимости – увеличение дозы до 160 мг/сут внутрь 1 раз в день на 3-й неделе, 1 нед перерыв [6].

Несмотря на то что регорафениб твердо доказал свою эффективность в ряде исследований в пользу улучшения показателя выживаемости среди пациентов с мКРП, нежелательные побочные реакции на фоне его применения приводят к ухудшению качества жизни пациентов и нередко – к отмене терапии. Тем самым определение ранних маркеров прогноза эффективности лечения является на сегодняшний день важнейшей задачей для онкологов.

В ретроспективное исследование, опубликованное в 2017 г., были исходно включены 146 пациентов с мКРП, получавших терапию регорафенибом [7]. Только те пациенты, лечение которых продолжалось более 28 дней, были включены в дальнейший анализ с целью обнаружения предикторов эффективности лечения и влияния их на показатель ВБП.

В ходе исследования были проведены как однофакторные, так и многофакторные анализы клинических параметров исследуемых пациентов, включая их анамнез, те или иные возникшие нежелательные явления, а также измене-

ния биохимических показателей (лактатдегидрогеназы, ракового эмбрионального антигена – РЭА и СА 19-9) через 28 дней от момента старта терапии.

Примерно 1/2 исследуемых пациентов ($n=68$) были в возрасте 65 лет и старше. При этом у 91% пациентов статус по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) был 1 балл и менее, а у 9% пациентов составлял 2 балла, что являлось одним из критериев исключения в клинических исследованиях III фазы CORRECT и CONCUR.

Результаты ретроспективного исследования показали, что средняя ВБП составила 2,0 мес (95% ДИ 1,8–2,4), при этом средняя ОВ достигла 6,7 мес (95% ДИ 5,3–7,5). Частота контроля опухолевого процесса – 33,6%. Основной причиной прекращения лечения являлось прогрессирование болезни (86%). У всех исследуемых пациентов были зарегистрированы те или иные нежелательные явления как на протяжении всех курсов терапии, так и в первые 28 дней от начала терапии регорафенибом. Больше 1/2 (59%) исследуемых пациентов имели нежелательные явления 3-й и более степени тяжести.

Среди основных нежелательных явлений во время всех циклов 3-й степени тяжести и более наблюдались ладонно-подошвенный синдром (21%), артериальная гипертензия (10%) и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (12%). Кроме того, 15 (10%) пациентов вынуждены были прекратить лечение в связи с крайне тяжелыми побочными реакциями. При этом летальных исходов, связанных с терапией регорафенибом, в данном исследовании зарегистрировано не было.

При анализе нежелательных явлений и изменений биохимических показателей на протяжении первых 28 дней от начала терапии регорафенибом авторами была в динамике замечена достоверная связь снижения концентрации онкомаркера СА 19-9 в ответ на лечение.

Таким образом, те пациенты, у которых было отмечено снижение концентрации СА 19-9 через 28 дней в ответ на лечение регорафенибом, имели лучший показатель ВБП (медиана ВБП 3,7 мес vs 2,0 мес, ОР 0,456; $p=0,004$) по сравнению с пациентами без динамики понижения концентрации СА 19-9, что явилось статистически достоверным фактором ранней оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Интересно отметить, что ОВ и показатель ВБП данного ретроспективного исследования были достаточно сходны с исследованием CORRECT (медиана ОВ 6,4 мес; медиана ВБП 1,9 мес) [3]. Однако в ретроспективное исследование были включены более тяжелые пациенты, а также большее число пациентов возрастной группы старше 65 лет по сравнению с другими исследованиями, например CORRECT и CONCUR.

Это исследование стало первым, показавшим, что раннее снижение концентрации СА 19-9 является возможным прогностическим фактором эффективности ответа на терапию мКРП регорафенибом и ассоциировано с лучшей ВБП.

В одном из недавно опубликованных исследований в рамках одноцентрового регистра оценивалась эффективность лечения пациентов с мКРП регорафенибом в реальной клинической практике [8]. Были собраны и проанализированы клинические данные 48 пациентов с периода 01.01.2013 по 31.12.2016, из них 14 (29%) женщин и 34 (71%) мужчины. Средний возраст составил $64,2 \pm 9$ лет, статус по ECOG на время терапии регорафенибом был в пределах 0–1 балла. По результатам анализа эффективности ответа на лечение выявлена медиана ВБП на фоне приема регорафениба, которая составила 2,9 мес. Показатель контроля заболевания достиг 40% (у 4% была достигнута частичная ремиссия, у 36% – стабилизация состояния).

Среди основных нежелательных явлений разной степени тяжести были отмечены слабость (50%), ладонно-подошвенный синдром (44%), охриплость голоса (40%) и потеря массы тела (27%).

Доля пациентов без тенденции к прогрессированию и не прекративших лечение регорафенибом в течение 3 мес составила 48,7% (ДИ 32,5–63,2%). Из них 19 пациентов имели дикий тип KRAS, а 20 – мутантный тип KRAS.

Авторами данного исследования были проанализированы уровни РЭА и СА 19-9 как потенциальных биомаркеров прогнозирования ответа на терапию регорафенибом, и выявлено, что ни KRAS-статус, ни локализация опухолевого процесса (правая, левая сторона ободочной кишки), ни уровень биомаркеров РЭА или СА 19-9 до назначенного лечения не оказали достоверного влияния на показатель ВБП.

Кроме того, никакой разницы в ВБП не было обнаружено среди тех пациентов, которым назначен последующий прием трифлуридина/типирацила (36%) или повторная химиотерапия ± таргетная терапия – 64% (трифлуридин/типирацил – 2,6 мес; химиотерапия – 2,7 мес), что свидетельствует в пользу возможности применения любого из данных подходов в практике. Потенциальная эффективность от возобновления химиотерапии после назначения регорафениба теоретически может быть связана с тем, что регорафениб действует в качестве агента, восстанавливающего чувствительность опухоли к химиотерапии, что особенно важно при наличии резистентных к лечению форм опухолевых клонов [9, 10].

При появлении в арсенале врача любого нового препарата, доказавшего свою эффективность в монорежиме, следующим этапом становится попытка комбинации ранее хорошо зарекомендовавших себя препаратов с новым кандидатом с оценкой эффективности и безопасности таковой. В одном из недавно проведенных исследований оценивалась эффективность терапии регорафенибом в комбинации с FOLFIRI в качестве 2-й линии терапии мКРП [11].

По дизайну исследование было многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым II фазы. Были включены пациенты с нерезектабельным мКРП в стадии прогрессирования после 1-й линии терапии оксалиплатином и 5-фторурацилом или капецитабином.

В общей сложности в исследовании принял участие 181 пациент с мКРП из США и Ирландии, из них 120 пациентам проводилось лечение FOLFIRI в комбинации с регорафенибом, а 61 пациенту – FOLFIRI и плацебо, при этом средний возраст испытуемых составлял 62 года.

Основной целью исследования было оценить влияние регорафениба во 2-й линии химиотерапии FOLFIRI на увеличение показателя ВБП среди пациентов с мКРП после 1-й линии на основе оксалиплатина.

Терапия заключалась в введении FOLFIRI в 1–2-й и 15–16-й дни 28-дневного цикла, регорафениб 160 мг/сут или плацебо принимался с 4 по 10-й и с 18 по 24-й день 28-дневного цикла. Данный режим дозирования регорафениба был подобран с целью минимизации токсических нежелательных явлений. Терапия продолжалась до момента прогрессирования опухоли либо появления нежелательных токсических явлений. Первичной конечной точкой являлся показатель ВБП.

Процент ответа на терапию был выше в группе принимавших регорафениб + FOLFIRI (34%; 95% ДИ 25–44%) по сравнению с группой плацебо + FOLFIRI (21%; 95% ДИ 11–33%; $p=0,07$).

Анализ нежелательных явлений в данном исследовании показал, что в группе регорафениб + FOLFIRI побочные эффекты фиксировались чаще (95 из 120, 79%) по сравнению

с группой плацебо + FOLFIRI (36 из 61, 59%; $p=0,005$). Среди нежелательных явлений с высокой частотой были отмечены следующие: нейтропения (41% vs 30%), фебрильная нейтропения (10% vs 3%), диарея (15% vs 5%), гипофосфатемия (14% vs 0%), артериальная гипертензия (8% vs 2%) и повышенный уровень липазы (8% vs 3%). Обращает на себя внимание, что при заданном режиме дозирования ладонно-подошвенный синдром 3-й степени отмечался лишь у 6 пациентов, принимавших регорафениб (5%).

Средний показатель ВБП в группе получавших регорафениб и FOLFIRI (6,1 мес; 95% ДИ 5,5–7,3 мес) был больше по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо + FOLFIRI (5,3 мес; 95% ДИ 4,1–6,0 мес), а ОР для ВБП составил 0,73 (95% ДИ 0,53–1,01; $p=0,056$). Показатели медианы ОВ в 2 группах не отличались.

Данное многоцентровое двойное слепое исследование продемонстрировало, что добавление регорафениба, мультикиназного ингибитора, к FOLFIRI приводит к снижению относительного риска прогрессии или летальности на 27% по сравнению с монотерапией FOLFIRI в качестве 2-й линии терапии мКРП. Нужно отметить, что несмотря на то что в данном исследовании был задан определенный режим дозирования регорафениба с целью предотвращения токсичности, тем не менее 79% пациентов из группы регорафениб + FOLFIRI имели 3–5-ю степень токсических нежелательных реакций. Именно токсичность данной комбинации, возможно, стала причиной отсутствия различия показателей ОВ между группами в связи с преждевременной отменой или коррекцией доз препаратов.

Заключение

На сегодняшний день вопросы рационального подхода к применению регорафениба для лечения мКРП и нахождения оптимальных путей достижения как эффективности ответа, так и устранения токсических нежелательных явлений терапии остаются актуальными.

Оптимальное дозирование препарата в сочетании с постоянным контролем динамики нежелательных явлений остается основным путем решения задачи получения максимального эффекта от назначения регорафениба. Регорафениб показал невысокую эффективность при лечении рака прямой кишки, что характерно для препаратов группы ингибиторов ангиогенеза [12].

Усовершенствование диагностического алгоритма, учета большего локализацию первичной опухоли, и мутационный статус генов позволяют более точно прогнозировать заболевание и предсказывать ответ опухоли на различные виды лекарственной терапии, в том числе на терапию регорафенибом.

Ранние маркеры эффективности позволили бы избежать нерационального применения препарата. Контроль за профилем токсичности, возможно, станет основой для применения регорафениба в сочетании с другими препаратами для лечения мКРП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136 (5): E359–86.
2. Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a "me too" drug? *Cancer Manag Res* 2018; 10: 425–37.
3. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
4. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer*, 01–04 July 2015, Barcelona, Spain. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): Abstract LBA-05.
5. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
6. Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. Т. 8; с. 346–7. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka priamoj kishki.

- Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; p. 346–7 (in Russian)]
7. Komori A, Taniguchi H, Hamauchi S et al. Serum CA19-9 Response Is an Early Predictive Marker of Efficacy of Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology* 2017; 93 (5): 329–35.
 8. Unseld M, Filip M, Seirl S et al. Regorafenib therapy in metastatic colorectal cancer patients: markers and outcome in an actual clinical setting. *Neoplasma* 2018; 65 (4): 599–603.
 9. Aroldi F, Bertocchi P, Prochilo T et al. Chemotherapy rechallenged after regorafenib treatment in metastatic colorectal cancer. Still hope after the last hope? *J Chemother* 2017; 29: 102–5.
 10. Antonio Avallone, Maria Carmela Piccirillo et al. A randomized phase 3 study on the optimization of the combination of bevacizumab with FOLFOX/OXXEL in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer-OBELICS (Optimization of BEvacizumab scheduLing within Chemotherapy Scheme). *BMC Cancer* 2016; 16: 69.
 11. Sanoff HK, Goldberg RM, Ivanova A et al. Multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial of FOLFIRI with regorafenib or placebo as second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2018; 124 (15): 3118–26.
 12. Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; с. 305–7. [Fedianin M.Iu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo soedineniia. Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, 2018. T. 8; p. 305–7 (in Russian).]
 13. Hirano K, Kawa S, Oguchi H et al. Loss of Lewis antigen expression on erythrocytes in some cancer patients with high serum CA19–9 levels. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1261–8.
 14. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. LBA-05 results from the large, open-label Phase IIIb CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 4): iv118–iv118.
 15. Клинические рекомендации «Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2018. [Klinicheskie rekomendatsii "Rak obodochnoi kishki i rektosigmoidnogo otдела". Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii, 2018 (in Russian).]
 16. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2018. [Klinicheskie rekomendatsii "Rak priamoj kishki". Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii, 2018 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, рук. Центра персонализированной онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Багмет Николай Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского»

Гурьянова Анастасия Андреевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Аль Раши Диана Омаровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Nikolai N. Bagmet – D. Sci. (Med.), B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

Anastasia A. Guryanova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Diana O. Al' Rashi – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.05.2019