DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147

Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии

К.И. Максимова^{1,2}, А.А. Засорин^{1,2}¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: основными этиологическими факторами гнойно-септических осложнений (ГСО) являются эндогенное инфицирование — микробная контаминация операционной раны при вскрытии просвета кишки, а также микробная транслокация эндогенной микрофлоры. С учетом высокого риска развития ГСО в группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами колоректального рака (КРР) актуальным вопросом на этапе предоперационной подготовки остается антибиотикопрофилактика.

Цель исследования: оценка результатов пролонгированного использования цефалоспоринов III поколения в составе расширенной предоперационной подготовки у больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью на фоне КРР.

Материал и методы: ретроспективное исследование «случай — контроль» включало 110 историй болезни больных с острой толстокишечной непроходимостью на фоне КРР, прооперированных с 2015 по 2019 г. Сформированы 2 группы: группа исследования (n=60) и группа контроля (n=50). Средний возраст больных составил 74 года, разница в группах не является статистически значимой. В группе контроля (n=50) проводилась стандартная предоперационная подготовка в сочетании с введением цефтриаксона за 40 мин до начала оперативного лечения, продолжавшаяся не более 24 ч. В группе исследования (n=60) проводилась расширенная предоперационная подготовка в сочетании с пероральным применением цефиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода.

Результаты исследования: в группе исследования отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение частоты развития ГСО на фоне применения пролонгированной антибиотикопрофилактики, частота развития ГСО в группах исследования и контроля составила 1,6% и 10% соответственно. Развитие 1 случая нагноения послеоперационной раны в группе исследования было вызвано *Klebsiella pneumoniae*, не чувствительной, по результатам исследования, к группе цефалоспоринов. 5 случаев нагноения послеоперационной раны в группе исследования были вызваны *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, чувствительными к группе цефалоспоринов.

Заключение: пролонгированная антибиотикопрофилактика достоверно ($p<0,05$) снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста, перенесших оперативное лечение по поводу злокачественного новообразования колоректальной области, в 6,2 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новообразование, антибиотикопрофилактика, колоректальный рак, кишечная непроходимость, послеоперационный период, гнойно-септические осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Максимова К.И., Засорин А.А. Результаты профилактики гнойно-септических осложнений при оперативном лечении больных пожилого возраста с субкомпенсированной кишечной непроходимостью опухолевой этиологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(3):143–147. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147.

Prevention of pyogenic septic complications after the surgery for malignant bowel obstruction in elderly patients

K.I. Maksimova^{1,2}, A.A. Zasorin^{1,2}¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation²Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine" of the city of Ekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: pyogenic septic complications predominantly occur as a result of endogenous infection, i.e., microbial contamination of surgical wound when opening the intestine or bacterial translocation of endogenous microflora. Considering high risk of pyogenic septic complications in elderly and senile patients with complicated colorectal cancer (CRC), preoperative antibiotic prophylaxis remains an important issue.

Aim: to assess the outcomes of long-term use of third-generation cephalosporins as a part of advanced preoperative care in elderly patients with bowel obstruction resulting from CRC.

Patients and Methods: retrospective case-control study has included 110 medical records of patients with acute large bowel obstruction resulting from CRC who have undergone surgery in 2015–2019. A total of 110 patients were divided into a study group (n=60) and

a control group ($n=50$). Mean age was 74 years (no significant differences between the groups). Standard preoperative care (no more than 24 hours) with ceftriaxone administration 40 min before the surgery was provided in the control group. Advanced preoperative care with peroral cefixime 200 mg twice daily throughout the preoperative period was provided in the study group.

Results: significantly lower rate of pyogenic septic complications was reported after prolonged antibiotic prophylaxis (1.6% in the study group vs. 10% in the control group, $p<0.05$). In 1 patient, postoperative wound infection was caused by *Klebsiella pneumoniae* resistant to cephalosporins. In 5 patients, postoperative wound infection was caused by *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* susceptible to cephalosporins.

Conclusion: prolonged antibiotic prophylaxis significantly (by 6.2 times, $p<0.05$) reduces the rate of postoperative pyogenic septic complications in elderly and senile patients who underwent surgery for CRC.

KEYWORDS: tumor, antibiotic prophylaxis, colorectal cancer, bowel obstruction, postoperative period, pyogenic septic complications.

FOR CITATION: Maksimova K.I., Zasorin A.A. Prevention of pyogenic septic complications after the surgery for malignant bowel obstruction in elderly patients. Russian Medical Inquiry. 2020;4(3):143–147. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-3-143-147.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы послеоперационных гнойных осложнений обусловлена сохраняющейся высокой частотой их развития — 24–38% в структуре нозокомиальных инфекций (700 тыс. пациентов ежегодно) [1]. При этом эффективность качественно выполненной хирургической операции может значительно уменьшиться вследствие развития гнойно-септических осложнений (ГСО) на послеоперационном этапе. Основными этиологическими факторами развития ГСО являются эндогенное инфицирование — микробная контаминация операционной раны при вскрытии просвета кишки, а также микробная транслокация эндогенной микрофлоры [1]. При этом полностью избежать контаминации раны не представляется возможным даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К моменту завершения оперативного вмешательства в 80–90% случаев рана обсеменена различной микрофлорой. Основными возбудителями ГСО являются грамотрицательные бактерии (52,1%), среди которых на первом месте остается *Escherichia coli* [1, 2].

На этапе предоперационной подготовки следует оценивать возможные факторы риска развития ГСО. В группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами колоректального рака (КРР) (основным осложнением является кишечная непроходимость) можно выделить следующие основные факторы риска:

- гипотрофия (развивается у большинства онкологических больных, обусловлена, кроме того, возрастными особенностями рассматриваемой группы пациентов);
- нарушения белкового обмена;
- наличие сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз);
- эндотоксикоз;
- наличие инфицированного выпота в брюшной полости;
- высокая степень контаминации операционной раны при вскрытии просвета кишки;
- obstructивные формы рака;
- оперативное вмешательство на неподготовленной кишке.

С учетом высокого риска развития ГСО в группе больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР актуальным вопросом на этапе предоперационной подготовки остается антибиотикопрофилактика.

Вопросы объема и продолжительности антибиотикопрофилактики до сих пор остаются спорными, хотя еще в 1970-х гг. группой исследователей во главе с R. Condon, R. Nichols и S. Gorbach была доказана эффективность периоперативного использования антибиотиков в сравнении с плацебо в снижении частоты послеоперационной раневой инфекции [3]. В настоящее время при проведении антибиотикопрофилактики при операциях на толстой кишке руководствуются положениями, изложенными в рекомендациях Американского общества колоректальных хирургов (American Society of Colon and Rectal Surgeons) за 2007 г. Основной принцип заключается в достижении эффективного терапевтического уровня концентрации антибактериального препарата в крови на момент начала оперативного вмешательства. Широко используемая схема антибиотикопрофилактики подразумевает введение антибактериального препарата за 30–60 мин до начала оперативного вмешательства с последующим его введением в послеоперационном периоде на протяжении 3–4 дней. Наиболее часто используемым препаратом является цефтриаксон — цефалоспорин III поколения, обладающий широким спектром действия, терапевтическая концентрация которого при внутривенном введении достигается через 30 мин.

Однако в условиях высокого риска развития ГСО у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР однократного введения антибактериального препарата за 30–60 мин до начала оперативного лечения может быть недостаточно. В данном случае речь идет о предоперационной антибиотикотерапии, или селективной деконтаминации кишечника (СДК), которая направлена на устранение риска развития инфекции за счет контаминации тканей во время оперативного вмешательства, синергидного действия микроорганизмов или транслокации бактериальной флоры. Первое применение СДК у больных с политравмой было описано Н.К.Ф. van Saene и С.Р. Stoutenbeek в 1983 г., этот метод и в настоящее время широко применяется [3]. Представленные в ряде исследований результаты дали основание для расширения применения СДК в качестве профилактики и терапии у больных хирургического профиля, показав значимое снижение уровня нозокомиальных инфекционных осложнений (с 81% до 16% в исследуемой группе) [4–6]. Условно-патогенная микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является дополнительным источником эндогенной контаминации и инфицирования у больных с различными формами тяжелого абдоминального сепсиса, что, по резуль-

татам исследований, явилось еще одним обоснованием для включения СДК в терапию [4–6]. Это положение подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями при первичном, вторичном и третичном перитоните различной этиологии, механической кишечной непроходимости, деструктивном панкреатите, холангите и механической желтухе, циррозе печени с печеночной недостаточностью [4–6]. Доказано, что при данных нозологических формах синдром кишечной недостаточности приводит к развитию нарушения барьерной функции ЖКТ с транслокацией условно-патогенных микроорганизмов за пределы кишечной трубки. При этом эндогенная микрофлора ЖКТ и ее токсины поступают не только в брюшную полость и забрюшинное пространство, но и в порталный и системный кровотоки. Основными группами препаратов, используемых при СДК, являются аминогликозиды, фторхинолоны, цефалоспорины.

Цель исследования: оценить эффективность пролонгированного применения цефалоспоринов III поколения в комплексе предоперационной подготовки у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР в целях профилактики развития ГСО в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — ретроспективное исследование «случай — контроль». Проанализировано 110 историй болезни пациентов с субкомпенсированной толстокишечной непроходимостью на фоне КРР, прооперированных в хирургическом отделении № 1 ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург» с 2015 по 2019 г.

В зависимости от локализации злокачественного новообразования (ЗНО) объем оперативного вмешательства включал правостороннюю гемиколэктомию, резекцию поперечной ободочной кишки, левостороннюю гемиколэктомию, резекцию сигмовидной кишки, переднюю резекцию прямой кишки или брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки.

Критерии включения: больные старше 65 лет с субкомпенсированной толстокишечной непроходимостью, с подтвержденным ЗНО толстой кишки в анамнезе. Сформированы группа исследования и группа контроля. **Критерии включения в группу контроля** — стандартная предоперационная подготовка (купирование электролитных расстройств, гиповолемии, сифонные клизмы до 3 раз) в сочетании с введением цефтриаксона за 40 мин до начала оперативного лечения, продолжающаяся не более 24 ч. **Критерии включения в группу исследования** — расширенная предоперационная подготовка (дополнительно к описанной стандартной предоперационной подготовке проводилась коррекция белковых расстройств, расстройств микроциркуляции, многократные очистительные клизмы до достижения декомпрессии выше- и нижележащих отделов толстой кишки, в т. ч. с использованием фиброколоноскопии) в сочетании с пероральным применением цефиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода. Длительность предоперационной подготовки составила более 24 ч при эффективности консервативных мероприятий, что могло быть определено как подготовка к отсроченному оперативному вмешательству.

Таблица 1. Частота встречаемости сопутствующей патологии в группе исследования и группе контроля

Table 1. The prevalence of principal comorbidities in the groups

Сопутствующая патология Comorbidity	Группа исследования, абс. (%) Study group, n (%) (n=60)	Группа контроля, абс. (%) Control group, n (%) (n=50)
Гипертоническая болезнь Hypertension	55 (91,6%)	48 (96%)
Сахарный диабет Diabetes	5 (8,3%)	2 (4%)
Облитерирующий атеросклероз Arteriosclerosis obliterans	48 (80%)	42 (84%)

В группу исследования вошли 60 пациентов (средний возраст — 74 года), в группу контроля — 50 пациентов (средний возраст — 75 лет). Соотношение мужчин и женщин в группе исследования составило 38% и 62% соответственно, в группе контроля — 46% и 54% соответственно. Частота встречаемости сопутствующей патологии сопоставима в группе исследования и в группе контроля и отражена в таблице 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Gretl 2015d. Значением центральной тенденции данных являлось среднее арифметическое (M), мерой рассеяния — стандартное отклонение (σ), для оценки достоверности различий между значениями, выраженными в процентах, и суррогатными показателями использовали анализ χ^2 . Для оценки достоверности различий между группами использовали непарный Т-критерий Стьюдента. Достоверность изменений средних величин признавали при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из поступивших 110 больных все были оперированы: 101 пациенту (91,8%) были выполнены радикальные операции, 8 (7,2%) — паллиативные, эксплоративное вмешательство — 1 пациенту (0,9%). Оценка эффективности антибиотикопрофилактики проводилась согласно рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [7]. Минимальная оценка качества выполнения периоперационной антимикробной профилактики (ПАП) $K_{ПАП}$ в группе исследования и группе контроля составила 100% и была рассчитана по формуле:

$$K_{ПАП} = (\text{число операций, при которых ПАП проведена} / \text{число операций, при которых ПАП показана}) \times 100\%.$$

Однако индикаторы качества выполнения ПАП различались по группам. Частота инфекции в области хирургического вмешательства составила 1,6% в группе исследования и 10% в группе контроля. Показатель адекватного выбора антибиотиков (P_{AB}) за указанный период времени составил 54,5% среди всех больных:

$$P_{AB} = (\text{количество пациентов, которые получали антибиотики, соответствующие протоколу} / \text{общее количество пациентов, получавших АБ-терапию}) \times 100\%.$$

Проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что пролонгированная антибиотикопрофилактика достоверно ($p < 0,05$) снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде у больных пожилого и старческого возраста, перенесших оперативное лечение по поводу осложненного КРР, в 6,2 раза.

Развитие 1 случая нагноения послеоперационной раны в группе исследования было вызвано *Klebsiella pneumoniae*, не чувствительного, по результатам исследования, к группе цефалоспоринов; 5 случаев нагноения послеоперационной раны в группе исследования были вызваны *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*, чувствительными к группе цефалоспоринов. Более подробно спектр чувствительности каждого из возбудителей представлен в таблице 2.

Применение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона) в нашем исследовании основано на результатах ретроспективного анализа бактериологических исследований, проведенных в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург за последние 5 лет, и рассматривается как профилактика развития ГСО в послеоперационном периоде за счет их применения в качестве СДК.

Микрофлора кишечника содержит как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы, которые, обладая синергидным эффектом, вызывают развитие послеоперационных инфекций [6]. Достижение перед операцией полной эрадикации анаэробов, обитающих в толстом кишечнике, представляется маловероятным, что связано с их большим количеством. Более того, удаление анаэробов нежелательно в связи с тем, что они обеспечивают

колониционную резистентность ЖКТ [6]. В то же время можно добиться полной или значительной эрадикации из толстого кишечника грамотрицательных аэробов, представленных в меньшем количестве. Оценивая полученные результаты, можно утверждать, что стандартная периоперационная антибиотикопрофилактика у больных пожилого и старческого возраста с явлениями кишечной непроходимости на фоне КРР не является достаточно эффективной. Развитие ГСО в послеоперационном периоде значительно ухудшает результаты проведенного хирургического лечения, а в некоторых случаях может привести к летальному исходу. Исходя из этого, пролонгированное использование цефиксима в качестве препарата СДК в составе расширенной предоперационной подготовки приводит к достоверному снижению частоты развития ГСО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленная методика профилактики развития инфекций в области хирургического вмешательства с использованием цефтриаксона за 40 мин до оперативного лечения в сочетании с СДК — пероральным применением цефиксима 200 мг 2 р./сут на протяжении всего предоперационного периода у больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами КРР достоверно снижает частоту развития ГСО в послеоперационном периоде в 6,2 раза. Данная схема предоперационной подготовки позволяет добиться эрадикации из просвета толстой кишки грамотрицательных аэробов, одновременно проводится профилактика инфекций в области хирургического вмешательства, достоверно снижающая риск ГСО.

Литература

1. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Филатова Л.С. и др. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике. Инфекции в хирургии. 2012;4:14–20.
2. Morris M.S., Graham L.A., Chu D.I. et al. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. Ann Surg. 2015;261(6):1034–1040. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001125.
3. Oshima T., Takesue Y., Ikeuchi H. et al. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. Dis Colon Rectum. 2013;56(10):1149–1155. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829f71a0.
4. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия). Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. М.; 2011.
5. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. Ann Surg. 2015;262(2):331–337. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001041.
6. Staszewicz W., Eisenring M.C., Bettschart V. et al. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals. J Hosp Infect. 2014;88(1):40–47. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.06.003.
7. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.

References

1. Fadeeva T.V., Vereshchagina S.A., Filatova L.S. et al. Microbiological evaluation of postoperative wound infection in a multidisciplinary surgical clinic. Infektsii v khirurgii. 2012;4:14–20 (in Russ.).

Таблица 2. Чувствительность выявленных бактерий к антибактериальным препаратам

Table 2. Susceptibility of isolated bacteria to antibiotics

Антибиотик Antibiotic	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Цефиксим Cefixime	R	S	S
Цефазолин Cefazolin	R	S	S
Цефотаксим Cefotaxime	R	S	S
Цефепим Cefepime	R	S	S
Амикацин Amikacin	S	S	R
Гентамицин Gentamycin	R	S	R
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	I	S	R
Имипенем Imipenem	S	S	S
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	I	S	S

Примечание. S — чувствителен, I — умеренно чувствителен, R — устойчив.

Note. S — susceptible, I — susceptible, increased exposure, R — resistant.

2. Morris M.S., Graham L.A., Chu D.I. et al. Oral Antibiotic bowel preparation significantly reduces surgical site infection rates and readmission rates in elective colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;261(6):1034–1040. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001125.
3. Oshima T., Takesue Y., Ikeuchi H. et al. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(10):1149–1155. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829f71a0.
4. Abdominal surgical infection (classification, diagnosis, antimicrobial therapy). Russian national recommendations. Ed. Savelyev V.S., Gelfand B.R. M.; 2011 (in Russ.).

5. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP. *Ann Surg.* 2015;262(2):331–337. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001041.
6. Staszewicz W., Eisenring M.C., Bettschart V. et al. Thirteen years of surgical site infection surveillance in Swiss hospitals. *J Hosp Infect.* 2014;88(1):40–47. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.06.003.
7. Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in health care institutions. Federal clinical recommendations. M.; 2014 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Максимова Кристина Игоревна — ассистент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач-хирург хирургического отделения № 1, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», 620107, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гражданская, стр. 9; ORCID iD 0000-0002-7071-6114.

Засорин Александр Александрович — д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; заведующий хирургическим отделением № 1, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Екатеринбург», 620107, Россия, г. Екатеринбург, ул. Гражданская, стр. 9; ORCID iD 0000-0002-9561-6064.

Контактная информация: Максимова Кристина Игоревна, e-mail: mki@dor-bol.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 18.01.2020, поступила после рецензирования 10.02.2020, принята в печать 22.02.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Kristina I. Maksimova — assistant of the Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; surgeon of the Surgical Division No. 1, Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” of the city of Ekaterinburg, 9, Grazhdanskaya str., Yekaterinburg, 620107, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7071-6114.

Aleksandr A. Zasorin — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases and Cardiovascular Surgery, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; Head of the Surgical Division No. 1, Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” of the city of Ekaterinburg, 9, Grazhdanskaya str., Yekaterinburg, 620107, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9561-6064.

Contact information: Kristina I. Maksimova, e-mail: mki@dor-bol.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 18.01.2020, revised 10.02.2020, accepted 22.02.2020.**