

Для цитирования: Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Низолин Д.В., Митрофанова Л.Б., Примак Н.А., Годанюк Д.С., Курносов И.А. Сегментарный нейрофиброматоз с компрессией спинного мозга на шейном уровне. Обзор литературы и случай из практики. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 158–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-158-163  
For citation: Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Nizolin D.V., Mitrofanova L.B., Primak N.A., Godanyuk D.S., Kurnosov I.A. Segmental neurofibromatosis with compression of the spinal cord at the cervical level. Literature review and case report. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 158–163. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-158-163

## СЕГМЕНТАРНЫЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗ С КОМПРЕССИЕЙ СПИННОГО МОЗГА НА ШЕЙНОМ УРОВНЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Гуляев Д.А., Белов И.Ю., Низолин Д.В., Митрофанова Л.Б., Примак Н.А.,  
Годанюк Д.С., Курносов И.А.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия  
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: spb.gda@yandex.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Нейрофиброматоз относится к достаточно редким заболеваниям (1/3000) и представлен несколькими клиническими вариантами. В 1992 г. V. Riccardi описал семь типов нейрофиброматоза. Сегментарный нейрофиброматоз (СН), также известный как V тип нейрофиброматоза, является крайне редким вариантом, для которого характерно развитие типичных кожных проявлений или нейрофибром, ограниченных одним сегментом тела. **Описание клинического случая.** В литературе описано около 100 наблюдений СН, из которых всего один – с компрессией спинного мозга. Нами представлен первый случай такой нозологической формы с компрессией спинного мозга у российского пациента. Больной, 70 лет, в связи с нарастанием пареза в левых конечностях по рекомендации невролога выполнил МРТ шейного отдела позвоночника, на которой были выявлены опухоли солидного типа, расположенные экстремедулярно интра-экстрадурально на уровне СII–III с выраженной компрессией спинного мозга. На момент госпитализации неврологическая картина заболевания представлена глубоким спастическим тетрапарезом (1–2 балла), нарушением всех видов чувствительности с уровня CIV по проводниковому типу, нарушением функции тазовых органов по типу задержки. Индекс Карновского 50 %, 2 балла по шкале FIM. В качестве доступа к патологическому образованию выполнена стандартная ламинэктомия на уровне СII–III. Первым этапом устранена компрессия спинного мозга за счет удаления интрадурально расположенных опухолей. В последующем поэтапно удалены экстрадуральные части новообразований. При гистологическом исследовании опухоли были представлены переплетающимися пучками вытянутых шванновских клеток с волнистыми ядрами, имеющими заостренные концы, и коллагеновыми волокнами. Присутствующий в строме муцин разделял клетки и волокна. **Заключение.** СН относится к редкому типу нейрофиброматоза. Однако с точки зрения генетики относить его к отдельному типу нейрофиброматоза, по всей видимости, неправильно, поскольку причина развития – мозаицизм соматических клеток вследствие мутации гена NF 1. СН достаточно редко проявляется развитием множественных нейрофибром спинномозговых нервов, однако при развитии таковых может сопровождаться грубым неврологическим дефицитом, вызванным компрессией спинного мозга. Хирургическое лечение основано на базовых общих и специальных хирургических принципах, которые определяют анатомо-морфологическими характеристиками области вмешательства, соблюдение которых позволяет добиться хороших результатов лечения.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз, сегментарный нейрофиброматоз.

## SEGMENTAL NEUROFIBROMATOSIS WITH COMPRESSION OF THE SPINAL CORD AT THE CERVICAL LEVEL. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Gulyaev D.A., Belov I.Yu., Nizolin D.V., Mitrofanova L.B., Primak N.A., Godanyuk D.S., Kurnosov I.A.

V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia  
2, Akkuratova, 197341, St. Petersburg, Russia. E-mail: spb.gda@yandex.ru

### Abstract

**Background.** Neurofibromatosis is a fairly rare disease (1/3000). In 1992, V. Riccardi described seven types of neurofibromatosis. Segmental neurofibromatosis (SH), also known as type V neurofibromatosis, is an extremely rare variant characterized by the development of typical cutaneous manifestations or one body segment neurofibromas. **Clinical case.** Currently, the literature describes about 100 cases of SH and only one of them with compression of the spinal cord. We present our first case of this nosological form with spinal cord compression in a Russian patient. A 70-year-old patient, due to an increasing paresis in the left extremities, underwent MRI of the cervical spine, which revealed solid tumors located extramedullary intra-extradurally at the level of C2-C3 vertebrae with pronounced compression of the spinal cord. At the time of hospitalization, clinical presentation was characterized by deep spastic tetraparesis (1–2 points), impairment of all types of sensitivity from the C4 level by the conductive type, and dysfunction of the pelvic organs by the type of delay. Karnofsky index was 50 %, 2 points on the FIM scale. Standard C2-C3 vertebrae laminectomy was performed. Spinal cord compression was eliminated due to the removal of intradural tumors. Subsequently, extradural tumors were removed step by step. On histological examination, tumors were represented by intertwining bundles of elongated Schwann cells with wavy nuclei with pointed ends and ileogenic fibers. Mucin present in the stroma separated cells and fibers. **Conclusion.** SN is a rare type of neurofibromatosis. However, from the point of view of genetics, it is most likely incorrect to attribute it to a separate type of neurofibromatosis, since the cause of its development is mosaicism of somatic cells due to mutation of the NF 1 gene. SN is rarely manifested by the development of spinal nerves multiple neurofibromas, however, it can be accompanied by a gross neurological deficit caused by compression of the spinal cord such neurofibromas. Surgical treatment is based on basic and special surgical principles that determine the anatomical and morphological characteristics of the area of intervention, the compliance of which allows for good treatment results.

**Key words:** neurofibromatosis, segmental neurofibromatosis

**Введение.** Нейрофиброматоз относится к достаточно редким заболеваниям (1/3000) с несколькими клиническими вариантами. Для нейрофиброматоза I типа, или болезни фон Реклингхаузена, сформированы четкие диагностические критерии: пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», подкожные нейрофибромы, узелки Лиша – гамартомы радужной оболочки глаза. В структуре заболевания также встречаются дисплазия или истощение компактного вещества длинных трубчатых и основной костей, сколиотическая деформация позвоночника, эпилепсия. Данный тип нейрофиброматоза вызывается мутацией в 17q11.2 хромосоме, в гене, кодирующем синтез белка нейрофибромину [1–3].

Нейрофиброматоз II типа характеризуется развитием двусторонней вестибулярной шванномы, что является абсолютным клиническим признаком данного заболевания. Относительные критерии диагностики включают наличие односторонней вестибулярной шванномы в сочетании с наследственным анамнезом или сочетание следующих признаков: нейрофибромы, менингиомы, глиомы,

ювенильной задней субкапсулярной лентиккулярной катаракты. Пятна цвета «кофе с молоком» наблюдаются примерно у 80 % больных, но диагностического значения не имеют. Частота встречаемости данного типа нейрофиброматоза 1/33000. Нейрофиброматоз II типа развивается вследствие мутации гена, кодирующего синтез мембранного белка мерлина, и расположен в 22q12 хромосоме [2, 4].

Нейрофиброматоз III типа, по сути, является смешанной формой I и II типов. Для IV типа характерно сочетание нейрофибром и кожных проявлений в виде пятен «кофе с молоком». Для нейрофиброматоза VI типа характерно наличие пятен «кофе с молоком» в сочетании с когнитивными нарушениями. VII тип, или «нейрофиброматоз с поздним началом», V. Riccardi описывает как развитие какой-либо формы нейрофиброматоза в третьем десятилетии или позже у больных без семейного анамнеза [2].

Сегментарный нейрофиброматоз (СН), также известный как V тип данного заболевания, представляет крайне редкий его вариант, для которого

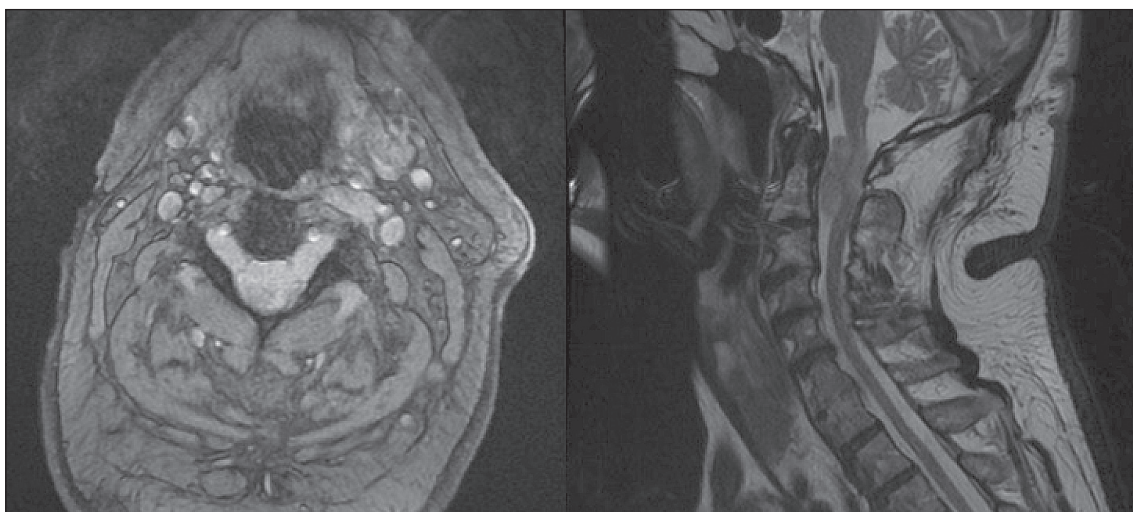


Рис. 1. МРТ, на дооперационных снимках на уровне СII–III определяются опухоли солидного типа, расположенные экстрамедуллярно экстра-интрадурально с компримированием спинного мозга, распространяющиеся через расширенные межпозвонковые отверстия CI–CII и CII–CIII с обеих сторон за пределы костного канала по типу песочных часов

Fig. 1. On preoperative images at the level of C2–C3 vertebrae, a solid-type tumor, located extramedullary extra-intradurally with compression of the spinal cord, spreading through the intervertebral foramen C1–C2 and C2–C3 on both sides outside the bone canal hourglass-like

характерно развитие типичных кожных проявлений или нейрофибром, ограниченных одним сегментом тела [1, 2, 5]. В настоящее время известно около 100 наблюдений СН, из которых всего один случай сопровождался компрессией спинного мозга.

#### Клиническое наблюдение

Больной, 70 лет, повышенного питания, нормостенического телосложения, без семейного анамнеза нейрофиброматоза, около 3 лет назад впервые стал обращать внимание на слабость в дистальных отделах левой ноги, умеренную боль в шее (6 баллов по VAS). Позже присоединилась слабость в проксимальных отделах левой руки, снижение глубокой и болевой чувствительности в левых конечностях. Неоднократно обращался к неврологам, диагностировано «дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника», получал консервативное лечение без положительного эффекта. В связи с клиническим ухудшением проведена МРТ шейного отдела позвоночника, на которой выявлены опухоли солидного типа, расположенные экстрамедуллярно и интра-экстрадурально в проекции СII–III спинномозговых нервов с выраженной компрессией спинного мозга на этом уровне (рис. 1). На момент госпитализации неврологическая картина представлена глубоким спастическим тетрапарезом (1–2 балла), нарушением всех видов чувствительности с уровня CIV по проводниковому типу, нарушением функции тазовых органов по типу задержки. Индекс Карновского 50 %, 2 балла по шкале FIM.

Принимая во внимание прогредиентное течение заболевания с развитием грубого неврологического дефицита, обусловленного новообразованием, подтвержденным данными нейровизуализации, с

целью предотвращения дальнейших проявлений заболевания, гистологической верификации, циторедукции и определения дальнейшей тактики лечения больному по жизненным показаниям в плановом порядке проведено хирургическое вмешательство. В качестве доступа к патологическому образованию выбрана стандартная ламинэктомия на уровне СII–III. На этапе подхода выявлено обширное экстрадуральное распространение опухоли через корешковые отверстия СII–С3, С3–С4. После рассечения твердой мозговой оболочки (ТМО) оказалось, что патологическая ткань представлена множественными отдельными плотными образованиями, выходящими в соответствующие дуральные воронки корешковых отверстий. Отмечалось выраженное циркулярное сдавление спинного мозга. Первым этапом устранена компрессия спинного мозга путем удаления интрадурально расположенных опухолей. В последующем поэтапно удалены экстрадуральные части новообразований. При ушивании ТМО выполнена дополнительная герметизация с внутренней и наружной стороны областей выхода корешков.

При гистологическом исследовании фрагменты удаленной опухоли представлены переплетающимися пучками вытянутых шванновских клеток с волнистыми ядрами, имеющими заостренные концы, и коллагеновыми волокнами (рис. 2а). Присутствующий в строме муцин разделял клетки и волокна (рис. 2б).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечалась положительная динамика неврологического статуса в виде уменьшения глубины пареза до 3 баллов, снижения уровня чувствительных нарушений до уровня CVII. Восстановилось самостоятельное мочеи-



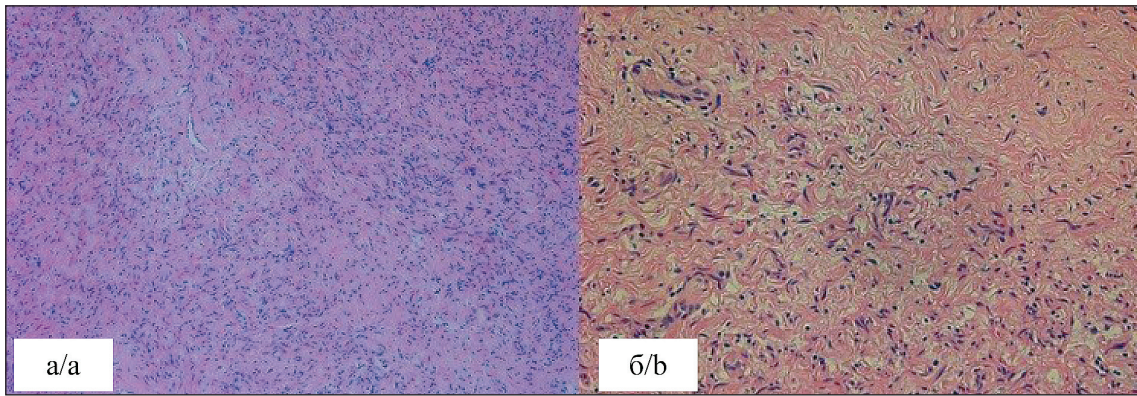


Рис. 2. Микрофото: а) нейрофиброма представлена пересекающимися пучками шванновских клеток с тонкими, вытянутыми ядрами и коллагеновыми волокнами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б) нейрофиброма представлена шванновскими клетками с вытянутыми ядрами с заостренными концами и коллагеновыми волокнами. Клетки разделены муцином. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 2. Microphoto: a) neurofibroma is presented by intersecting bundles of Schwann cells with thin, elongated nuclei and collagen fibers. Hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ; b) neurofibroma is represented by Schwann cells with elongated nuclei with pointed ends and collagen fibers. The cells are separated by mucin. Hematoxylin and eosin,  $\times 200$

спускание. После снятия швов больной выписан в удовлетворительном состоянии для прохождения дальнейшей реабилитации (рис. 3).

### Обсуждение

Локализованные, или «секторальные», формы нейрофиброматоза впервые описаны F. Crowe et al. Исследователи предположили, что такая форма заболевания обусловлена соматической мутацией и, как правило, не наследуется [1]. V. Riccardi предложил делить нейрофиброматоз на восемь подтипов (от NF-I до NF-VIII). Один из этих типов (NF-V) – сегментарный нейрофиброматоз. Данный подтип характеризуется наличием характерных пятен и нейрофибром в определенной области тела. Считается, что в основе данного подтипа лежит постзиготная соматическая мутация в примитивных клетках нервного гребня [2].

Ранее считалось, что пациенты с данной формой нейрофиброматоза не имеют семейного анамнеза. Однако в последующем было описано наблюдение ребенка с нейрофиброматозом I типа, отец которого имел кожные признаки СН [6]. Позже С. Moss, S. Green сообщили о двух детях с нейрофиброматозом I типа, имеющих семейный анамнез СН. Генетическая характеристика сегментарного нейрофиброматоза в настоящее время достаточно хорошо изучена. S. Tinschert et al., используя флуоресцентную гибридизацию *in situ*, установили наличие микроделеции гена NF1 у пациента с СН [7].

На основании клинических проявлений СН подразделили на следующие виды: истинный сегментарный нейрофиброматоз, локальные формы с системным поражением, локализованные формы с наследованием и двусторонний сегментарный

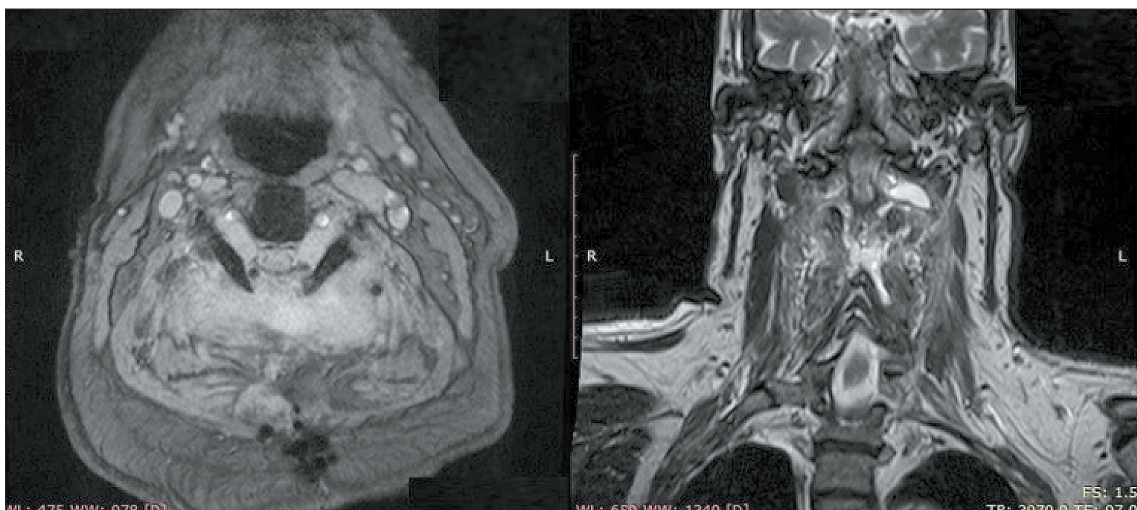


Рис. 3. МРТ, на послеоперационных T2 axial, frontal отмечается резекция дуг и остистых отростков C1–III; в паравертебральных мягких тканях на этом уровне участки отека, интрадуральные и экстрадуральные части опухоли полностью удалены

Fig. 3. On postoperative T2-images axial, frontal, resection of arches and spinous processes of C1–C3 vertebrae is noted; in the paravertebral soft tissues at this level, areas of edema, intradural and extradural parts of the tumor are completely removed

нейрофиброматоз [5]. Большая часть случаев СН связана с поражением определенного участка кожи и протекает бессимптомно, поражение нервов относится к редким единичным наблюдениям и обычно сопровождается болевым синдромом или неврологическим дефицитом [8–12]. Нейрофиброматоз чаще всего унилатеральный и расположен в шейном или грудном отделах позвоночного столба [2, 13, 14]. Отдельно стоит выделить поражение спинномозговых нервов и спинного мозга при СН. N. Muthukumar описал развитие параплегии на фоне сдавления спинного мозга нейрофибромой на уровне ThIX при отсутствии у пациентки семейного анамнеза нейрофиброматоза [8]. В целом, понимание клинической картины поддается типичным неврологическим принципам и не должно вызывать значительных трудностей.

Выбор методики хирургического лечения при СН зависит от топографо-анатомических соотношений конкретной области и распространенности патологического процесса. В нашем случае была проведена широкая двухуровневая ламинэктомия, которая обеспечила широкий подход ко всем частям опухоли. В отношении непосредственного удаления новообразований критическая циркулярная компрессия спинного мозга оказала решающее влияние

на этапность их резекции, несмотря на, казалось бы, менее проблематичную и логичную диссекцию экстрадуральных узлов. Первым этапом пофрагментно удалены интрадуральные опухоли, в результате достигнута релаксация мозга, позволившая безопасно с точки зрения повреждения критических нервных структур резецировать фрагменты новообразований из мягких тканей шеи.

### Заключение

Сегментарный нейрофиброматоз относится к редкому типу данного заболевания. Однако, по всей видимости, с точки зрения генетики неправильно относить его к отдельному типу нейрофиброматоза, поскольку причина его развития – мозаицизм соматических клеток вследствие мутации гена NF1. СН достаточно редко проявляется множественными нейрофибромами спинномозговых нервов, однако при их развитии может сопровождаться грубым неврологическим дефицитом за счет компрессии спинного мозга. Оперативное лечение основано на соблюдении общих и специальных хирургических принципов, которые определяются анатомо-морфологическими особенностями зоны вмешательства, что позволяет получить хорошие функциональные и онкологические результаты.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wagner G., Meyer V., Sachse M.M. Segmental neurofibromatosis. *Hautarzt*. 2018 Jun; 69(6): 487–490. doi: 10.1007/s00105-017-4078-1.
2. Galhotra V., Sheikh S., Jindal S., Singla A. Segmental neurofibromatosis. *Indian J Dent*. 2014 Jul; 5(3): 166–9. doi: 10.4103/0975-962X.140847.
3. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul; 61(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
4. Kresak J.L., Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016; 5(2): 98–104. doi: 10.1055/s-0036-1579766.
5. Gabhane S.K., Kotwal M.N., Bobhate S.K. Segmental neurofibromatosis: a report of 3 cases. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(1): 105–8. doi: 10.4103/0019-5154.60366.
6. Moss C., Green S.H. What is segmental neurofibromatosis? *Br J Dermatol*. 1994 Jan; 130(1): 106–10. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb06893.x.
7. Tinschert S., Naumann I., Stegmann E., Buske A., Kaufmann D., Thiel G., Jenne D.E. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet*. 2000 Jun; 8(6): 455–9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200493.
8. Muthukumar N. Segmental neurofibromatosis-induced spinal cord compression. Case report. *J Neurosurg*. 2001 Oct; 95(2 Suppl): 236–8. doi: 10.3171/spi.2001.95.2.0236.
9. Ruggieri M., Huson S.M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001 Jun 12; 56(11): 1433–43. doi: 10.1212/wnl.56.11.1433.
10. Alexander T., Tran B.A.P., Chen W., Maiberger M. Segmental Neurofibromatosis. *J Dermatol Nurs Assoc*. 2017; 9(2): 85–87. doi:10.1097/jdn.0000000000000290.
11. Friedman D.P. Segmental neurofibromatosis (NF-5): a rare form of neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol*. 1991 Sep-Oct; 12(5): 971–2.
12. El Anzi Ouïam M., Safae S., Asmae M., Mariam Badredine H. Segmental Neurofibromatosis: Two Moroccan Cases. *Surgery*. 2018; 1(4). doi: 10.32474/SCSOAJ.2018.01.000119.
13. Cecchi R., Giomi A., Tuci F., Brunetti L., Seghieri G. Bilateral segmental neurofibromatosis. *Dermatology*. 1992; 185(1): 59–61. doi: 10.1159/000247405.
14. Takiguchi P.S., Ratz J.L. Bilateral dermatomal neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Mar; 10(3): 451–3. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80092-4.

Поступила/Received 16.03.2021  
Принята в печать/Accepted 10.05.2021

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гуляев Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии института последипломного образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; главный научный сотрудник НИЛ интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1612-8261. Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

**Белов Игорь Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: spb.gda@yandex.ru. SPIN-код: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.

**Низолин Дмитрий Владимирович**, клинический ординатор, нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9141-7638. ORCID: 0000-0001-8719-0342.

**Митрофанова Любовь Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9552-8248. Author ID (Scopus): 638012. ORCID: 0000-0003-0735-7822.

**Примаков Никита Александрович**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2922-1168. Author ID (Scopus): 1014991. ORCID: 0000-0002-2446-4155.

**Годанюк Денис Сергеевич**, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург,



Россия). SPIN-код: 7449-1824. ORCID: 0000-0003-2154-2493.

**Курнос Иван Александрович**, врач-нейрохирург, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9131-7381. ORCID: 0000-0003-2857-8368.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Гуляев Дмитрий Александрович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Белов Игорь Юрьевич**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Низолин Дмитрий Владимирович**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Митрофанова Любовь Борисовна**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Примаков Никита Александрович**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Годанюк Денис Сергеевич**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

**Курнос Иван Александрович**: разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry A. Gulyaev**, MD, DSc, Professor, Department of Neurosurgery, Head of the Department of Integrative Neurosurgical Technology, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 1612-8261. Author ID (Scopus): 57189367050. ORCID: 0000-0002-5509-5612.

**Igor Yu. Belov**, MD, PhD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: spb.gda@yandex.ru. SPIN-code: 1024-1402. ORCID: 0000-0003-2473-2671.

**Dmitry V. Nizolin**, Resident Neurosurgery, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9141-7638. ORCID: 0000-0001-8719-0342.

**Lyubov' B. Mitrofanova**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathomorphology, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9552-8248. Author ID (Scopus): 638012. ORCID: 0000-0003-0735-7822.

**Nikita A. Primak**, MD, PhD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code 2922-1168. Author ID (Scopus): 1014991. ORCID: 0000-0002-2446-4155.

**Denis S. Godanyuk**, MD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 7449-1824. ORCID: 0000-0003-2154-2493.

**Ivan A. Kurnosov**, MD, V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia). SPIN-code: 9131-7381. ORCID: 0000-0003-2857-8368.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Dmitry A. Gulyaev**: data analysis, critical review with valuable intellectual content.

**Igor Yu. Belov**: concept development, study design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Dmitry V. Nizolin**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Lyubov' B. Mitrofanova**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Nikita A. Primak**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Denis S. Godanyuk**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

**Ivan A. Kurnosov**: study concept and design, clinical data collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript.

#### Funding

*This study required no funding.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*