DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОСТРЫМ ДИВЕРТИКУЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.О. Расулов¹, Ж.М. Мадьяров¹, З.Р. Расулов¹, А.Э. Куликов¹, П.А. Зейналова¹, Ю.Е. Рябухина¹,
О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Н.А. Купрышина², В.Е. Груздев¹, М.А. Анисимов¹,
В.О. Саржевский³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва,
ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru

Миеломная болезнь – онкологическое заболевание, при котором происходит бесконтрольное формирование плазматических клеток в костном мозге, ведущее к деструкции костной ткани и сопровождающееся анемией и почечной недостаточностью. На долю заболевания приходится 1–2 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Специфическая противоопухолевая терапия в совокупности с пересадкой костного мозга позволяет получить хорошие отдаленные результаты. Стоит отметить, что на фоне проводимой терапии нередко встречаются различные осложнения и обострение сопутствующей патологии, которая в любой момент может приобрести характер конкурирующего заболевания. Представлено клиническое наблюдение по лечению пациента с миеломной болезнью на фоне дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной острым дивертикулитом с формированием параколического инфильтрата.

Ключевые слова: миеломная болезнь, пересадка костного мозга, острый дивертикулит, мультидисциплинарный подход, комплексное лечение, факторы прогноза

Для цитирования: Расулов А.О., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р. и др. Случай успешного комплексного лечения пациента с миеломной болезнью и острым дивертикулитом. Клиническое наблюдение. MD-Онко 2021;1(1):55–60. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

A CASE OF SUCCESSFUL COMBINATION TREATMENT OF A PATIENT WITH MYELOMA AND ACUTE DIVERTICULITIS. CLINICAL OBSERVATION

A.O. Rasulov¹, J.M. Madyarov¹, Z.R. Rasulov¹, A.E. Kulikov¹, P.A. Zeynalova¹, Yu.E. Ryabukhina¹, O.L. Timofeeva¹,
F.M. Abbasbeyli¹, N.A. Kupryshina², V.E. Gruzdev¹, M.A. Anisimov¹, V.O. Sarzhevskiy³

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region
143081, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³National Medical and Surgical Center n. a. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow
105203, Russia

Contacts: Jasur Makhirovich Madyarov jasur2001@mail.ru

Myeloma is an oncological disease characterized by uncontrolled formation of plasma cells in the bone marrow leading to destruction of bone tissue and accompanied by anemia and kidney failure. Morbidity is 1–2 % among all malignant tumors. Specific antitumor therapy in conjunction with bone marrow transplant allows to achieve satisfactory long-term outcomes. It should be noted that during therapy various complications are quite common, as well as exacerbation of concomitant pathology which can transform into a competitive disease at any moment. A clinical observation of treatment of a patient with myeloma and diverticulosis of the colon complicated by acute diverticulitis with paracolic infiltrate formation is presented.

Key words: myeloma, bone marrow transplant, acute diverticulitis, multidisciplinary approach, combination treatment, prognostic factors

For citation: Rasulov A.O., Madyarov J.M., Rasulov Z.R. et al. A case of successful combination treatment of a patient with myeloma and acute diverticulitis. Clinical observation. MD-Onco 2021;1(1):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

ВВЕДЕНИЕ

Миеломная болезнь (болезнь Рустицкого–Калера, или множественная миелома) – онкогематологическое заболевание, впервые описанное в 1873 г., характеризуется неконтролируемыми пролиферациями клональных плазматических клеток, которые обусловлены наличием хромосомных aberrаций и патологией стромы костного мозга [1]. В общей структуре гемобластозов множественные миеломы составляют около 10 %. В европейских странах и США заболеваемость миеломной болезнью составляет 5–10 случаев на 100 тыс. человек в год. В России заболеваемость составляет 1,7 случая на 100 тыс. населения при среднем возрасте пациентов 60 лет [2, 3].

Ключевой метод диагностики миеломной болезни – морфологическое исследование аспирата костного мозга (заболевание проявляется в виде увеличения количества плазматических клеток в костном мозге – более 15 %). Кроме того, болезнь характеризуется наличием моноклонального белка в крови и/или моче. Из методов лучевой диагностики основным является рентгенологическое исследование костей скелета. При малой информативности и для выявления внекостномозговых мягкотканых опухолевых масс выполняется совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография [4, 5].

Лечение множественной миеломы в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями заключается в проведении специфической противоопухолевой терапии с учетом возраста пациента. При соблюдении цикличности интенсивного лечения большая часть пациентов становятся кандидатами на аутологичную трансплантацию костного мозга и в дальнейшем имеют хороший прогноз [6–8]. Длительные перерывы или отказ от лечения оказывают негативный эффект и приводят к ухудшению прогноза. Решению сложного клинического случая при лечении пациента с множественной миеломой и посвящена данная статья.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 60 лет, считает себя больным с весны 2020 г., когда появились боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, слабость в ногах.

При обследовании по месту жительства установлен диагноз *остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника*, в связи с чем проводились сеансы мануальной терапии, без значимого эффекта. В ноябре 2020 г. ввиду ухудшения состояния пациент

обратился в онкологический центр клинического госпиталя «Лапино» с клинической картиной нижнего парапареза. По данным магнитно-резонансной томографии выявлено объемное образование тела позвонка Th10 с признаками компрессии, стеноза корешковых отверстий и позвоночного канала, сдавления спинного мозга, с распространением на паравerteбральные мягкие ткани, размерами 63 × 51 × 41 мм. По жизненным показаниям пациенту выполнена декомпрессионная ламинэктомия позвонка Th10 с транспедикулярной фиксацией Th9–11. В послеоперационном периоде осложнений не отмечено.

При гистологическом исследовании операционного материала диагностирована плазмоцитома.

На основании проведенного комплексного обследования (иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи; цитологическое, иммунологическое и гистологическое исследование костного мозга) установлен диагноз: *множественная миелома с секрецией rIgGκ-типа, с распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области тела Th10, компрессией спинного мозга; нижний парапарез; стадия IIIA (X) (DS); стадия I (ISS)*.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний и зарубежным рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), пациент рассматривался как кандидат для проведения аутологичной трансплантации костного мозга.

В связи с этим с целью индукции ремиссии на 1-м этапе с декабря 2020 г. была начата противоопухолевая терапия по программе CyBorD. На фоне проводимого лечения была достигнута частичная ремиссия. В марте 2021 г. у пациента появились боли в левой половине живота. При пальпации отмечалась умеренная болезненность в левой подвздошной области; перитонеальные симптомы – отрицательные. Клинический анализ крови: уровень лейкоцитов – $11 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин – 0,1 нг/мл, С-реактивного белка – 25 мг/л.

Учитывая возможное латентное течение интраабдоминальных осложнений, выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза.

Выявлена дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки с поражением левых отделов, с явлениями дивертикулита сигмовидной кишки с формированием параколического инфильтрата размерами до 10 см с наличием пузырьков газа в проекции одного из дивертикулов, с формированием параколического абсцесса до 3,0 см (стадия Ib по Hinchey) (рис. 1, 2).

Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости

Fig. 1. Spiral computed tomography of the abdomen

Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости после лечения

Fig. 2. Spiral computed tomography of the abdomen after treatment

Стоит отметить, что в августе 2020 г. пациенту была выполнена колоноскопия, по результатам которой в левых отделах толстой кишки выявлены множественные дивертикулы без признаков воспаления.

Учитывая полученные клинико-инструментальные данные обследования, анамнез пациента и необходимость продолжения специфической противоопухолевой терапии, больной обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкогематолога, хирурга, врача-рентгенолога и анестезиолога-реаниматолога. Принимая во внимание течение конкурирующего заболевания, а также клинико-инструментальные данные обследования, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ДБ на 1-м этапе было рекомендовано проведение консервативной терапии с определением дальнейшей тактики в процессе динамического наблюдения за пациентом. Согласно международному протоколу по лечению ДБ пациент в течение 6 дней находился на бесшлаковой диете. Проводилось комплексное консервативное лечение (противовоспалительная, спазмолитическая и антибактериальная терапия), на фоне которого отмечена положительная динамика в виде снижения уровня лейкоцитов до $7,3 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка до 10 мг/мл и купирования болевого синдрома в левых отделах живота. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости отмечено уменьшение размеров параколического инфильтрата с 12 до 5 см; ранее определяемые рентгенологические признаки параколического абсцесса и пузырьки газа не выявлены (рис. 2).

Пациент повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме.

Учитывая сохраняющийся инфильтрат в проекции дивертикула сигмовидной кишки и возможную последующую манифестацию заболевания на фоне проводимой противоопухолевой терапии, было принято решение о выполнении лапароскопической резекции сигмовидной кишки.

Техника хирургического вмешательства. После введения лапароскопа проведена ревизия брюшной полости: в левой подвздошной области визуализируется сигмовидная кишка с множественными дивертикулами (рис. 3), по брыжеечной части которой определяется инфильтрат размерами до 5 см, стенка кишки утолщена и гиперемирована, четко прослеживается граница между здоровой и воспалительно-измененной частью сигмовидной кишки (рис. 4). Произведена мобилизация сигмовидной кишки с перевязкой питающих сосудов. Сигмовидная кишка пересечена в пределах здоровых тканей с применением линейного сшивающего аппарата (рис. 5). Затем сформирован сигморектальный анастомоз с помощью циркулярного сшивающего аппарата по типу «конец в конец» (рис. 6). Время операции составило 220 мин, кровопотеря – 50 мл.

Рис. 3. Сигмовидная кишка с наличием дивертикулов
Fig. 3. Sigmoid colon with diverticula

Рис. 5. Пересечение сигмовидной кишки
Fig. 5. Transection of the sigmoid colon

Рис. 4. Граница воспалительно-измененной и здоровой частей сигмовидной кишки
Fig. 4. Margin between healthy and altered by inflammation sigmoid colon

Рис. 6. Формирование сигморектального анастомоза
Fig. 6. Formation of sigmorectal anastomosis

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 7-е сутки после операции. Через 16 дней возобновлена противоопухолевая терапия миеломной болезни. В настоящее время пациент в процессе лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки – заболевание, характеризующееся образованием мешковидных выпячиваний стенки толстой кишки (дивертикулов). Наиболее часто дивертикулы локализуются в ободочной кишке, крайне редко – в прямой кишке. В 80 % случаев дивертикулы располагаются в левых отделах толстой кишки, а именно в сигмовидной

или нисходящей ободочной кишке. Выделяют бессимптомную, неосложненную с клиническими проявлениями и осложненную формы ДБ. Последняя, в свою очередь, включает острый, хронический дивертикулит, паракишечный инфильтрат, перфорацию дивертикула с формированием абсцесса, флегмоны перитонита [9].

В основе развития осложненных форм ДБ лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов. Задержка эвакуации кишечного содержимого из дивертикула приводит к развитию воспалительного процесса в его стенке с вовлечением окружающих тканей.

Согласно имеющимся данным, проведение консервативной терапии эффективно у пациентов

с острыми воспалительными осложнениями ДБ: дивертикулитом, паракишечным инфильтратом и параколическим абсцессом размером менее 3 см. Успех в лечении достигается у 90 % пациентов. Хирургическое вмешательство показано только при развитии перитонита и при отсутствии эффекта от консервативной терапии [10, 11].

В ретроспективном исследовании, в которое были включены 109 пациентов с осложненным дивертикулитом (Hinchey I) и наличием пузырьков газа в области пораженного сегмента кишки, оценена эффективность консервативной терапии. Отсутствие эффекта от проведенного лечения оценивали как необходимость малоинвазивного либо экстренного хирургического вмешательства в течение 30 дней после обращения в клинику. В подгруппе, где проводилась комплексная консервативная терапия (антибактериальная, противовоспалительная, спазмолитическая), только у 8 из 52 пациентов выявлены показания к выполнению хирургического лечения. Авторы пришли к выводу, что консервативная терапия у пациентов с дивертикулитом и наличием единичных пузырьков газа вокруг пораженного участка кишки является подходящей стратегией [12].

В другом клиническом исследовании, в которое были включены 146 пациентов с осложненной формой ДБ и наличием параколического абсцесса, проведено сравнение эффективности хирургического вмешательства (дренирование) (114 пациентов) и консервативного антибактериального лечения (32 пациента). В связи с отсутствием эффекта от лекарственного лечения выполнение срочного хирургического вмешательства потребовалось у 8 (25 %) из 32 пациентов в группе с изолированной антибактериальной терапией и у 21 (18 %) из 114 пациентов, которым выполнено чрескожное дренирование. Авторами сделан вывод, что проведение консервативной терапии эффективно у селективно выбранной группы пациентов [13].

В большом систематическом обзоре по лечению осложненного течения ДБ с формированием параколического абсцесса, в который были включены 8766 пациентов со стадией по Hinchey Ib–II, показано, что консервативная терапия оказалась неэффективной лишь у 20 % пациентов. Параколические абсцессы диаметром 3 см и менее успешно лечатся путем

комплексной консервативной терапии, включающей антибактериальные препараты. При параколических абсцессах размером 4 см и более необходимо рассмотреть вопрос о комбинированном подходе к лечению с применением малоинвазивных методов под ультразвуковой навигацией. В группе пациентов, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство, отмечена более высокая смертность по сравнению с пациентами, получившими консервативное лечение, – 12,1 % против 1,1 % [14].

Довольно высокий процент выздоровления пациентов с осложненным дивертикулитом (Hinchey I–II) при проведении консервативной терапии свидетельствует о необходимости хирургических методов лечения лишь в крайних случаях или при длительном рецидивирующем течении болезни.

Однако тактика консервативного лечения в данном клиническом наблюдении несет потенциальную угрозу развития повторных осложнений, что может нарушить цикличность противоопухолевого лечения.

Нельзя не учитывать факт длительного приема нашим пациентом высоких доз глюкокортикостероидов согласно схеме лечения, что также потенциально могло спровоцировать развитие воспалительных осложнений в кишечной стенке.

Немаловажным фактором для пациентов является возможность выполнения резекции ободочной кишки без формирования кишечной стомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбранная на мультидисциплинарном консилиуме тактика ведения пациента с проведением консервативной терапии на 1-м этапе позволила создать оптимальные условия для проведения хирургического лечения в плановом порядке и выполнить пациенту малоинвазивное хирургическое лечение с применением концепции ускоренного восстановления. Данный подход обеспечил пациенту возобновление противоопухолевой терапии в оптимальные сроки, что в дальнейшем позволило достичь хорошего результата. В настоящее время пациенту выполнен сбор гемопоэтических стволовых клеток в одном из федеральных центров, где до конца 2021 г. планируется выполнить аутологичную трансплантацию костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть 1. Клиническая онкогематология 2013;6(3):237–57. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis). Part 1. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematology 2013;6(3):237–57. (In Russ.)].
2. Зуева Е.Е., Русанова Е.Б., Слободнюк К.Ю. и др. Множественная миелома: современные направления иммунологического мониторинга. Эффективная фармакотерапия 2011;(25):31–7. [Zueva E.E., Rusanova E.B., Slobodenuk K.Yu. et al. Multiple myeloma: modern trends in immunological monitoring. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective

- pharmacotherapy 2011;(25):31–7. (In Russ.)).
3. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология 2016;61(1-52):1–24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016; 61(1-52):1–24. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2022 – August 16, 2021.
 5. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L. et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. J Clin Oncol 2012;30(16):1949–52. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
 6. Harousseau J.-L., Dreyling M. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v155–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq178.
 7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко. М., 2018. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by acad. I.V. Poddubnaya, acad. V.G. Savchenko. Moscow, 2018. (In Russ.)].
 8. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. акад. А.Д. Каприна. М., 2020. [National guidelines for the drug treatment of malignant tumors. Ed. by acad. A.D. Kaprin. M., 2020. (In Russ.)].
 9. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалёв А.И. Классификация дивертикулярной болезни. Колопроктология 2014;4(50):5–13. [Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Moskaev A.I. Classification of diverticular disease. Koloproktologiya = Coloproctology 2014;4(50):5–13. (In Russ.)].
 10. You H., Sweeny A., Cooper M. L. et al. The management of diverticulitis: a review of the guidelines. Med J Aust 2019;211(9):421–7. DOI:10.5694/mja2.50276.
 11. Rezapour M., Stollman N. Antibiotics in Uncomplicated Acute Diverticulitis: To Give or Not to Give? Inflammatory Intest Dis 2018;3(2):75–9. DOI: 10.1159/000489631.
 12. Bolkenstein H.E., van Dijk S.T., Consten E.C.J. et al. Conservative treatment in diverticulitis patients with pericolic extraluminal air and the role of antibiotic treatment. J Gastrointest Surg 2019;23(11):2269–76. DOI: 10.1007/s11605-019-04153-9.
 13. Elagili F., Stocchi L., Ozuner G. et al. Antibiotics alone instead of percutaneous drainage as initial treatment of large diverticular abscess. Tech in Coloproctol 2015;19(2):97–103. DOI: 10.1007/s10151-014-1250-9.
 14. Gregersen R., Mortensen L.Q., Burchard J. et al. Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: A systematic review. Int J Surg 2016;35:201–8. DOI:10.1016/j.ijsu.2016.10.006.

Вклад авторов

А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;
Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
З.Р. Расулов: подготовка иллюстрационного материала, обзор публикаций по теме статьи;
А.Э. Куликов: обзор публикаций по теме статьи;
П.А. Зейналова: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного, редактирование статьи;
Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, М.А. Анисимов: выполнение диагностических процедур, непосредственное участие в лечении больного;
Н.А. Купрышина: выполнение диагностических процедур, экспертная оценка данных, научное консультирование;
В.Е. Груздев: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного;
В.О. Саржевский: экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

A.O. Rasulov: editing and final approval of the text of the article;
J.M. Madyarov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
Z.R. Rasulov: preparation of illustrative material, review of publications on the topic of the article;
A.E. Kulikov: review of publications on the topic of the article;
P.A. Zeynalova: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient, editing of the article;
Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, M.A. Anisimov: performing diagnostic procedures, direct participation in the treatment of the patient;
N.A. Kupryshina: performing diagnostic procedures, expert evaluation of data, scientific consulting;
V.E. Gruzdev: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient;
V.O. Sarzhevsky: expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>
Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>
А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>
В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevsky: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.
Article submitted: 15.09.2021. Accepted for publication: 27.09.2021.