

# Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье

М.М. Замилов<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, И.А. Шарифгалиев<sup>1,2</sup>, С.В. Осокин<sup>1</sup>, В.С. Чалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Марат Мунирович Замилов [zamartin@mail.ru](mailto:zamartin@mail.ru)

Болезнь Олье представляет собой редкое ненаследственное заболевание костной ткани, характеризующееся появлением множественных доброкачественных опухолей костей – энхондром. Одним из грозных осложнений данной патологии является перерождение опухоли в хондросаркому. На сегодняшний день не существует медикаментозного лечения болезни Олье. Хирургическое вмешательство проводится при ее осложнениях (хондросаркоме, патологическом переломе).

В статье представлен клинический случай лечения хондросаркомы у мужчины 42 лет, развившейся на фоне болезни Олье, которая была выявлена у пациента в возрасте 8 лет. С 2021 г. он отмечает интенсивный рост опухоли правой стопы и левой голени. В августе 2022 г. пациент обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан. По данным обследования установлена синхронная малигнизация энхондром правой стопы и левой голени, что подтверждено гистологическим исследованием. С учетом распространенности опухоли проведено хирургическое лечение. Продолжается наблюдение за другими очагами энхондром.

**Ключевые слова:** болезнь Олье, энхондроматоз, хондросаркома

**Для цитирования:** Замилов М.М., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др. Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):66–71. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-66-71

## CLINICAL CASE OF TREATMENT OF SECONDARY CHONDROSARCOMA DEVELOPED DUE TO OLLIER DISEASE

M.M. Zamilov<sup>1</sup>, K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>, Sh.I. Musin<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbayev<sup>1</sup>, I.A. Sharifgaliev<sup>1,2</sup>, S.V. Osokin<sup>1</sup>, V.S. Chalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

**Contacts:** Marat Munirovich Zamilov [zamartin@mail.ru](mailto:zamartin@mail.ru)

Ollier disease is a rare non-hereditary disorder of the bone tissue characterized by development of multiple benign bone tumors – enchondromas. One of the dangerous complications of this pathology is tumor transition into chondrosarcoma. Currently, there are no drug therapies for Ollier disease. Surgical treatment is performed in case of complications (chondrosarcoma, pathological fracture).

The article presents a clinical case of chondrosarcoma treatment in a 42-year-old male with Ollier disease diagnosed when the patient was 8 years old. Since 2021, the patient noted intensive tumor growth on the right foot and left calf. In August of 2022, the patient sought medical help at the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Bashkortostan Ministry of Health. Examination showed synchronous malignant transformation of enchondromas of the right foot and left calf confirmed by histological exam. Due to tumor advancement, surgical treatment was performed. Other enchondroma lesions are being watched.

**Keywords:** Ollier disease, enchondromatosis, chondrosarcoma

**For citation:** Zamilov M.M., Menshikov K.V., Musin Sh.I. et al. Clinical case of treatment of secondary chondrosarcoma developed due to Ollier disease. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2023;15(1):66–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-66-71

### Введение

Хондромы – это доброкачественные опухоли гиалинового хряща. Чаще всего они располагаются на фалангах кистей. В редких случаях хондромы развиваются на поверхности кости (периостальные хондромы). Опухоли, локализующиеся в костномозговом канале, называются энхондромами. Среди новообразований костной ткани по частоте встречаемости они занимают 2-е место после остеохондром.

Болезнь Олье, или энхондроматоз, – это редкое ненаследственное заболевание, которое преимущественно развивается в 1-е десятилетие жизни [1, 2]. Данная патология характеризуется наличием множественных энхондром ( $\geq 3$ ) и асимметричным поражением хрящевой ткани. Болезнь Олье имеет разные клинические формы в зависимости от локализации, размеров опухолей и необходимости хирургического лечения [2].

Частота заболеваемости энхондроматозом составляет 1 случай на 100 тыс. человек [1, 3]. Истинная распространенность данной патологии может быть несколько выше, поскольку при ее легких формах (без выраженной скелетной деформации) она не всегда рассматривалась как болезнь Олье. Это заболевание встречается преимущественно у мужчин [4].

В данный момент для определения типов энхондроматоза используется классификация Шпрангера [5], основанная на данных рентгенологических исследований, локализации опухолей и типе наследования. В таблице представлены 6 типов энхондроматозов, которые в большинстве своем не имеют наследственной этиологии (см. таблицу).

Чаще всего энхондромы развиваются в костях фаланг кистей стоп, длинных трубчатых костях нижних конечностей (большеберцовой, бедренной костях), реже поражаются плоские кости (тазовая, реберная, лопаточная) [6].

Манифестация заболевания начинается преимущественно на 1-м году жизни. Клинически определяются наросты костной ткани на фалангах пальцев кистей или стоп, асимметричное укорочение конечности, хромота. В детском возрасте частым осложнением могут быть патологические переломы.

Вопрос патогенеза энхондроматоза на сегодняшний день остается открытым. Молекулярно-генетические маркеры, ведущие к развитию заболевания, не установлены. Самой известной теорией является то, что энхондромы представляют собой перемещенные остатки нормальных клеток хрящевой ткани (H.L. Jaffe и L. Lichtenstein, 1943) [7]) и появляются из-за нарушений

*Классификация энхондроматоза (по Шпрангеру) [5]*

*Enchondromatosis classification (per Spranger) [5]*

Тип энхондроматоза Enchondromatosis type	Клинические проявления Clinical manifestations
Болезнь Олье Ollier disease	Множественные энхондромы плоских и трубчатых костей, преимущественно односторонние Multiple enchondromas of the flat and long bones, primarily unilateral
Синдром Маффуччи Maffucci syndrome	Множественные энхондромы плоских и трубчатых костей, чаще двусторонние, с появлением гемангиом Multiple enchondromas of the flat and long bones, usually bilateral with development of hemangiomas
Метахондроматоз Metachondromatosis	Множественные энхондромы и экзостозы Multiple enchondromas and exostoses
Спондилоахондродисплазия Spondyloenchondrodysplasia	Множественные энхондромы с тяжелой формой плоскостопия Multiple enchondromas with severe flatfoot
Энхондроматоз с поражением позвоночника Enchondromatosis with spinal involvement	Дисплазия тел позвонков Vertebral dysplasia
Хейроспондилоэнхондроматоз Cheirospondyloenchondromatosis	Множественное поражение кистей и стоп, выраженная форма плоскостопия Multiple lesions on hands and feet, severe flatfoot

в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [2, 3].

По данным разных авторов, частота малигнизации энхондром зависит от локализации опухоли. Энхондромы костей пальцев могут стать злокачественными с вероятностью до 15 %, а у энхондром длинных трубчатых костей нижней конечности риск малигнизации возрастает до 50 % [8]. Средний возраст пациентов с хондросаркомой, развившейся на фоне болезни Олье, составляет 40 лет.

Ниже представлено клиническое наблюдение лечения пациента с болезнью Олье и развившейся вторичной хондросаркомой кости.

### Клинический случай

**Пациент К.,** 42 лет, впервые был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан в августе 2022 г. с жалобами на опухоль левой голени, боли в области новообразования (купируемые кетопрофеном), отсутствие возможности самостоятельно передвигаться.

*Anamnesis morbi:* больной стоит на учете с диагнозом «болезнь Олье» с 8 лет, когда впервые были обнаружены опухоли в области пальцев стоп; в роду подобных случаев заболевания не установлено. В 16 лет произошел патологический перелом правой большеберцовой кости, в травматологическом отделении педиатрической больницы проведен остеосинтез с помощью аппарата Илизарова.

С мая 2021 г. отмечает медленный рост опухоли в области левой голени. С июля 2022 г. пациент постоянно принимает нестероидные противовоспалительные средства для купирования болевого синдрома. Больной осмотрен онкологом в поликлинике по месту жительства и направлен в онкологический диспансер.

На момент осмотра в августе 2022 г. общее состояние ближе к удовлетворительному, статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 балла, самостоятельно передвигаться не может из-за больших размеров опухоли.



**Рис. 1.** Опухоли левой большеберцовой кости и правой стопы  
**Fig. 1.** Tumors of the left tibia and right foot

В области левой голени определяется опухоль больших размеров (25 × 30 × 22 см) от средней трети голени до коленного сустава (рис. 1). В области правой стопы также имеется опухоль размерами 16 × 14 см с деформацией костей стопы. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

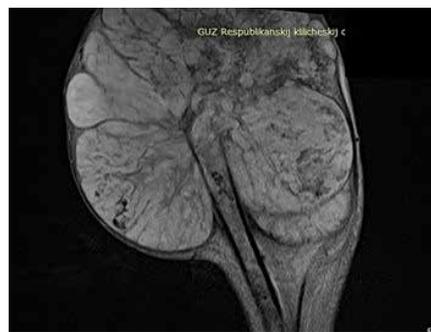
Проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) нижних конечностей, трепанобиопсия опухолей левой голени и правой стопы. Гистологическое заключение по обоим новообразованиям: хондросаркома.

По данным МРТ от 17.08.2022 в области левого коленного сустава тотально определяется объемное образование с нечеткими, неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры, размерами около 21,4 × 22,2 × 30 см. Конгруэнтность костей нарушена, сустав преимущественно замещен опухолью (рис. 2).

В мягких тканях правой стопы определяется объемное многоузловое образование с нечеткими, неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры, полигональной формы, с пониженным магнитно-резонансным сигналом на взвешенных изображениях T1 с включением гиперинтенсивных зон размерами около 16,5 × 6,2 × 15,6 см (рис. 3).

Также выполнена рентгенография органов грудной клетки (рис. 4), малого таза и верхней конечности (рис. 5), по результатам которой выявлены множественные асимметрично расположенные энхондромы с кистовидными вздутиями костной структуры (более выражены в основных и средних фалангах пальцев кисти, 1-й пястной кости правой кисти, дистальном конце правой лучевой кости, передних отрезках ребер, правой лопатке, проксимальных концах бедренных костей, правой подвздошной кости) с сохраненным кортикальным слоем.

После завершения диагностического амбулаторного этапа проведен междисциплинарный консилиум в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога. Согласно результатам клинических анализов анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 92 г/л). Установлен диагноз: первично-множественная хондросаркома левой большеберцовой кости (T3N0M0, G<sub>2</sub>, стадия III, группа II),



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография левого коленного сустава от 17.08.2022. Опухоль верхней трети левой большеберцовой кости размерами 21,4 × 22,2 × 30 см

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of the left knee joint from 17.08.2022. Tumor of the upper third of the left tibia, size 21.4 × 22.2 × 30 cm



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография мягких тканей правой стопы. Опухоль, деформирующая кости правой стопы, размерами 16,5 × 16,2 × 15,6 см

**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging of the soft tissues of the right foot. Tumor deforming the bones in the right foot, size 16.5 × 16.2 × 15.6 cm



**Рис. 4.** Рентгенография органов грудной клетки. Множественные энхондромы ребер с сохранением костной структуры

**Fig. 4.** X-ray of the thoracic organs. Multiple enchondromas of the ribs with preserved bone structure

хондросаркома костей правой стопы (Т3N0M0, G<sub>2</sub>, стадия III, группа II), развившаяся на фоне болезни Олье.

Осложнение: хронический болевой синдром (2 балла по шкале вербальных оценок).

С учетом результатов гистологического исследования, большого объема опухолей, выходящих за пределы I кости, и разрушения суставов выполнить органосохраняющее лечение не представлялось возможным. Пациенту предложена ампутация обеих нижних конечностей.

Больной госпитализирован для проведения оперативного лечения. Выполнена ампутация нижних конечностей

справа на уровне средней трети бедра, слева от средней трети голени. Послеоперационный период прошел без осложнений. Пациент выписан на 10-е сутки с момента хирургического вмешательства.

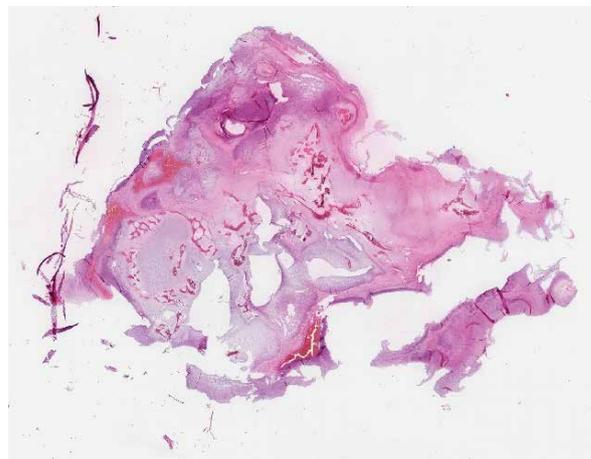
По данным морфологического исследования операционного материала в опухоли среди обильной миксоидной, местами костной стромы и некрозов имеется множество крупных клеток звездчатой формы. Ядра клеток везикулярные, в некоторых случаях — веретеновидные, примерно в 5 раз крупнее ядер нормальных хондроцитов (рис. 6).

Заключение: вторичная хондросаркома кости, G<sub>2</sub>.



**Рис. 5.** Рентгенография верхних конечностей. Множественные энхондромы преимущественно в средних и дистальных фалангах правой кисти

**Fig. 5.** X-ray of the upper limbs. Multiple enchondromas primarily in the middle and distal phalanges of the right hand



**Рис. 6.** Хондросаркома большеберцовой кости. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

**Fig. 6.** Chondrosarcoma of the tibia. Microslide. Hematoxylin and eosin staining. ×100

## Обсуждение

Патогенез развития энхондроматоза на сегодняшний день не установлен. В 1943 г. H.L. Jaffe и L. Lichtenstein [7] предположили, что энхондромы представляют собой перемещенные остатки нормальных клеток хрящевой ткани, которые появляются из-за нарушений в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [2].

Болезнь Олье и синдром Маффуччи не передаются по наследству и возникают спонтанно. Асимметричное поражение хрящевой ткани свидетельствует о том, что это заболевание возникает из-за постзиготической соматической мутации, которая приводит к мозаицизму. Были исследованы белок, связанный с паратиреоидным гормоном (PTHrP), и индийский Hedgehog (ИНН), действующие на соответствующие рецепторы — PTHrP1 и PTHrP1, которые образуют сигнальное реле, имеющее критическое значение для энхондральной оссификации [6, 9]. Мутация в 1 родительском аллеле была обнаружена в 1 случае. При этом в ходе дальнейших исследований другие мутации, влияющие на возникновение энхондроматозов, выявлены не были, поэтому мы не проводили дополнительные молекулярно-генетические исследования. Тип наследования болезни Олье остается неизвестным, но считается, что это не простая менделевская модель, а проявление различных генетических дефектов. Данный факт подтверждается и в нашем клиническом случае, поскольку у пациента в роду не наблюдалось такого заболевания.

Частота развития хондросарком на фоне болезни Олье составляет от 10 до 50 % [10]. При этом, чем выше продолжительность жизни, тем больше вероятность малигнизации. Стоит отметить, что у 20 % пациентов с болезнью Олье есть вероятность развития нескольких хондросарком, и в 30 % случаев возникает синхронное поражение. У нашего пациента возникла синхронная малигнизация опухолей на обеих нижних конечностях. Риск малигнизации пропорционально возрастает с увеличением размеров энхондромы. В 45 % случаев хондросаркомы развиваются в длинных трубчатых и плоских костях, в 15 % — в коротких костях кистей и стоп [8].

Также болезнь Олье связывают с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований головного мозга, особенно глиального происхождения. По данным ряда авторов [11, 12], вероятность развития злокачественной опухоли этой локализации у пациентов с болезнью Олье составляет 16,5 %, у пациентов с синдромом Маффуччи — 4,5 %. В целом злокачественные образования головного мозга у пациентов с болезнью Олье возникают в среднем в 4 раза чаще, чем в общей популяции. При наличии неврологической симптоматики и специфических жалоб (головные боли, головокружение, потеря памяти и т.д.) рекомендуется

проведение МРТ головного мозга. В нашем случае их не наблюдалось, поэтому МРТ головного мозга не выполнялось.

В Республике Башкортостан с населением 4,1 млн человек за 2021 г. выявлены 23 случая заболевания саркомами костей. Из них в 14 (61 %) случаях заболевание было I–II стадии, в 4 (17,4 %) — III стадии, в 5 (21,7 %) — IV стадии [13]. На сегодняшний день необходимо в первую очередь рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций. В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается провести у 80 % пациентов. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики развития местных рецидивов независимо от опухолевого ответа. Показаниями к выполнению калечащих операций могут быть высокозлокачественные саркомы костей, которые не подлежат органосохраняющему лечению R0, обширное поражение мягких тканей, сильное вовлечение сосудистых и нервных структур, выраженный инфекционный процесс в мягких тканях и костных структурах, распад опухоли, опухолевая интоксикация, а также отказ пациента от органосохраняющего хирургического вмешательства. В приведенном нами клиническом примере с учетом тяжести состояния больного, большого объема опухолей с поражением крупных суставов и сосудисто-нервных стволов выполнение органосохраняющей операции не представлялось возможным.

В связи с высоким риском малигнизации энхондром при болезни Олье (до 50 %) и необходимостью лечения сарком костей в специализированных центрах пациентам до 18 лет для оценки необходимости хирургического вмешательства каждые 6–12 мес рекомендуется проводить рентгенографические исследования выявленных новообразований. Взрослым больным следует выполнять такие исследования опухолевых поражений каждые 12–24 мес с оценкой динамики роста опухолей [14]. При значительном увеличении энхондром, влияющем на качество жизни пациентов, повреждении костной ткани и патологическом переломе необходимы МРТ и гистологическое исследование для диагностики злокачественного процесса. Для дифференцировки типа опухоли больных нужно направлять в специализированный онкологический центр для проведения трепанобиопсии. Данная группа пациентов должна находиться под тщательным контролем травматолога и онколога.

## Заключение

Болезнь Олье — это редкая ненаследственная патология, характеризующаяся асимметричным поражением хрящевой ткани с образованием доброкачественных опухолей (энхондром). Манифестация заболевания приходится преимущественно на 1-й год жизни. Энхондромы имеют высокий риск малигни-

зации (10–50 % случаев), который повышается по мере прожитых лет и увеличения размеров опухолей. В Республике Башкортостан в год выявляется 3–4 новых случая болезни Олье (в некоторых случаях отсутствует выраженная клиническая симптоматика, или пациенты не обращаются за медицинской помощью).

С учетом высокого риска малигнизации энхондром (их перерождения в хондросаркому) пациенты данной группы должны находиться под наблюдением травматолога и онколога и проходить периодические рентгенографические исследования для оценки динамики роста и изменений энхондром.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silve C., Juppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:37. DOI: 10.1186/1750-1172-1-37
- Amary M.F., Damato S., Halai D. et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of *IDH1* and *IDH2*. DOI: 10.1038/ng.994
- Chang D., Wei C., Fujun L. et al. Skull base chondrosarcoma caused by Ollier disease: a case report and literature review. *World Neurosurg* 2019;127:103–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.037
- El Abiad J.M., Robbins S.M., Cohen B. et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: patient survey and review of clinical literature. *Am J Med Genet A* 2020;182(5):1093–103. DOI: 10.1002/ajmg.a.61530
- Kumar A., Jain V.K., Bharadwaj M., Arya R.K. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management. *Orthopedics* 2015;38(6):e497–506. DOI: 10.3928/01477447-20150603-58
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.).
- Godkin O., Ellanti P., O’Toole G. Ollier’s disease: features of the hands. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220009. DOI: 10.1136/bcr-2017-220009
- D’Angelo L., Massimi L., Narducci A., Di Rocco C. Ollier disease. *Childs Nerv Syst* 2009;25(6):647–53. DOI: 10.1007/s00381-009-0873-z
- Verdegaal S.H.M., Bovee J.V.M.G., Pansuriya T.C. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with ollier disease and maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011;16(12):1771–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-02
- Ranger A., Szymczak A. Do intracranial neoplasms differ in Ollier disease and Maffucci syndrome? An in-depth analysis of the literature. *Neurosurgery* 2009;65(6):1106–13. DOI: 10.1227/01.NEU.0000356984.92242.D5
- Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary benign enchondroma of bone. *Arch Surg* 1943;46:480–93.
- Herget G.W., Strohm P., Rottenburger C. et al. Insights into enchondroma, enchondromatosis and the risk of secondary chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up. *Neoplasma* 2014;61(4):365–78. DOI: 10.4149/neo\_2014\_046
- Kattepur A.K., Jones R.L., Gulia A. Dedifferentiated chondrosarcoma: current standards of care. *Future Oncol* 2021;17(35):4983–91. DOI: 10.2217/fon-2021-0830
- Diezi M., Zambelli P.-Y., Superti-Furga A. et al. Cancer surveillance in children with Ollier Disease and Maffucci Syndrome. *Am J Med Genet A* 2021;185(4):1338–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.62078

### Вклад авторов

М.М. Замилев, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин: анализ клинического случая, написание текста статьи;  
К.В. Меньшиков: написание текста статьи;  
С.В. Осокин, И.А. Шарифгалиев: анализ клинического случая.

### Authors’ contribution

M.M. Zamilov, A.V. Sultanbayev, Sh.I. Musin: analysis of a clinical case, article writing;  
K.V. Menshikov: article writing;  
S.V. Osokin, I.A. Sharifgaliev: analysis of a clinical case.

### ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Замилев / M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>  
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>  
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbayev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>  
С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>  
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>  
В.С. Чалов / V.S. Chalov: <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>  
И.А. Шарифгалиев / I.A. Sharifgaliev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>

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

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

**Статья поступила:** 03.02.2023. **Принята к публикации:** 01.03.2023.  
**Article submitted:** 03.02.2023. **Accepted for publication:** 01.03.2023.