

## Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы)

И.В. Колядина<sup>1, 2</sup>, В.В. Кометова<sup>2</sup>, Ю.В. Бикеев<sup>2</sup>, С.В. Хохлова<sup>2</sup>, В.В. Родионов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.com

Ангиосаркома молочной железы (АСМЖ) — чрезвычайно редкое и малоизученное новообразование; этиология первичных АСМЖ остается дискуссионной, а вторичные АСМЖ чаще всего являются радиоиндуцированными. Радиоиндуцированные опухоли молочной железы обычно возникают через 10–20 лет после первичного лечения рака молочной железы, однако для АСМЖ этот период существенно короче и составляет порядка 4–7 лет. В работе представлены данные литературы об особенностях клиники, диагностики и лечения АСМЖ, а также собственное клиническое наблюдение радиоиндуцированной саркомы левой молочной железы, возникшей у пациентки через 4 года после радикального лечения по поводу рака молочной железы.

**Ключевые слова:** молочная железа, ангиосаркома, радиоиндуцированные опухоли, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Колядина И.В., Кометова В.В., Бикеев Ю.В. и др. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы: особенности диагностики и лечения (описание клинического случая и данные литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):38–43.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-38-43



### Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review)

I. V. Kolyadina<sup>1, 2</sup>, V. V. Kometova<sup>2</sup>, Yu. V. Bikeev<sup>2</sup>, S. V. Khokhlova<sup>2</sup>, V. V. Rodionov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>2</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

Breast angiosarcoma (BAS) is an extremely rare and poorly studied neoplasm, the etiology of primary BAS remains controversial, and secondary BAS is most often radio-induced. Radio-induced breast tumors usually appear 10–20 years after the initial treatment; however, for BAS this period is much shorter and is about 4–7 years. This review presents literature data on the features of the clinic, diagnosis and treatment of BAS, as well as own clinical case observation of radio-induced sarcoma of the left breast, that developed 4 years after the primary breast cancer treatment.

**Key words:** breast angiosarcoma, radio-induced tumors, surgical treatment

**For citation:** Kolyadina I.V., Kometova V.V., Bikeev Yu.V. et al. Radio-induced breast angiosarcoma: features of diagnostics and treatment (a clinical case and literature review). Oukhholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020; 16(2):38–43. (In Russ.).

Ангиосаркома молочной железы (АСМЖ) — чрезвычайно редкое и малоизученное новообразование, исходящее из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, доля которого составляет около 0,05–0,30 % от всех злокачественных опухолей молочной железы [1].

Различают первичные и вторичные АСМЖ, причем этиология первичных остается дискуссионной до сих пор, в то время как вторичные АСМЖ чаще всего

являются радиоиндуцированными [1]. По данным популяционного регистра SEER с включением 195 тыс. больных, перенесших лечение рака молочной железы (РМЖ), именно проведение послеоперационной лучевой терапии выступает ведущим патогенетическим фактором развития АСМЖ, увеличивая риск ее возникновения в 26 раз по сравнению с когортой пациентов без лучевого лечения [1]. Следует отметить,

что первый случай возникновения радиоиндуцированной саркомы описан еще в 1920 г. [2], однако и сегодня вопросы диагностики и лечения данной опухоли остаются весьма актуальными.

Радиоиндуцированные опухоли молочной железы обычно возникают через 10–20 лет после первичного лечения РМЖ, но для АСМЖ этот период может быть короче [3–5]. Такие опухоли чаще локализуются на коже молочной железы в области послеоперационного рубца, хотя площадь опухолевого поражения может быть весьма обширной. При начальных проявлениях диагноз АСМЖ поставить чрезвычайно сложно, поскольку клинические проявления весьма скудные: утолщение и обесцвечивание участка кожи и отсутствие каких-либо специфических рентгенологических признаков, что на фоне послеоперационных и постлучевых изменений ткани молочной железы не вызывает онконастороженности ни у самой пациентки, ни у онколога. С ростом опухоли появляются и первые характерные признаки: утолщение и инфильтрация кожи, появление характерного окрашивания (красного, бордового и даже синюшного). Однако даже после появления характерных визуальных кожных симптомов результаты маммографии могут оставаться отрицательными, что способствует принятию ошибочного решения о динамическом наблюдении за больной. Единственным надежным методом диагностики АСМЖ является выполнение биопсии опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [3–6].

Морфологически выделяют 3 степени злокачественности АСМЖ:

- 1) высокодифференцированные опухоли, состоящие из патологических сосудов, которые окружают протоки молочной железы и вовлекают в опухолевый процесс жировую ткань; кровеносные сосуды выстланы однослойными эндотелиальными клетками с гиперхромными ядрами и небольшим количеством митозов;
- 2) умеренно дифференцированные ангиосаркомы. Имеют мелкие очаги веретенообразных клеток;
- 3) низкодифференцированные ангиосаркомы. Характеризуются солидным ростом из веретенообразных клеток с высокой пролиферацией и выраженной атипией, зачастую с зонами некроза и кровоизлияний [7].

Основным видом лечения локализованной формы АСМЖ является хирургический метод, а важнейшим критерием его эффективности – достижение «чистоты» краев резекции. Однако риск развития локальных рецидивов остается чрезвычайно высоким (50–68 %) даже после радикальных операций с достижением R0-статуса, поэтому многие авторы рекомендуют отступ от опухоли при радиоиндуцированной АСМЖ не менее 2–4 см [8, 9]. Операцией выбора при АСМЖ является мастэктомия без аксиллярной лимфодиссекции,

поскольку регионарное метастазирование не характерно для данного вида опухоли [9, 10].

Несмотря на высокую частоту выявления локализованных форм АСМЖ, течение заболевания чрезвычайно агрессивно: характерны быстрая гематогенная диссеминация, резистентность к основным цитостатическим агентам и низкие показатели отдаленной выживаемости (5-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость не превышают 35 и 48 % соответственно) [8–12]. В среднем медиана выживаемости больных с радиоиндуцированной АСМЖ составляет всего 23 мес; при этом важнейшими прогностическими факторами являются размер опухоли и площадь поражения кожи. Так, при размерах опухоли <2 см медиана общей выживаемости достигает 80 мес, в то время как при опухолях >5 см – всего 20 мес; число опухолевых узлов также выступает значимым критерием: при единичных очагах показатель 2-летней выживаемости составляет 50 %, в то время как при множественном кожном поражении – 0 % [13, 14].

Эффективность химиотерапии при радиоиндуцированных АСМЖ остается дискутабельной ввиду редкости патологии и отсутствия доказательной базы исследований [9]. Целесообразность адьювантной терапии не доказана, а опыт применения неoadьювантных цитостатических режимов при неоперабельной радиоиндуцированной АСМЖ представлен описанием отдельных клинических случаев. Так, в литературе имеются единичные сообщения об успешном применении в неoadьювантном режиме 3-компонентной комбинации (доксорубин, цисплатин, паклитаксел) и комбинации эпирубицина с ифосфамидом [9, 15, 16]. Пациентки с метастатической АСМЖ получают терапию, как правило, в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей, однако результаты остаются весьма неудовлетворительными – показатель ответа составляет всего 25 %, а медиана продолжительности жизни – 54 нед [9, 16, 17].

Большинство публикаций в отечественной и мировой литературе касаются описания единичных случаев радиоиндуцированных АСМЖ либо небольших одноцентровых ретроспективных анализов. В 2017 г. был представлен наиболее крупный анализ британских онкологов из Royal Marsden Hospital, в котором проанализирован опыт лечения 49 больных с радиоиндуцированной АСМЖ в период с 2000 по 2014 г. [5]. Интересно, что все пациентки в данном исследовании были женщинами старшей возрастной группы (от 51 до 93 лет, медиана возраста – 72 года). Медиана времени от окончания лучевой терапии по поводу РМЖ до развития радиоиндуцированной АСМЖ составила 7,5 года (от 1 до 26 лет), размеры опухоли широко варьировали от 1,5 до 19 см. Примечательно, что ни одна из пациенток не имела признаков прогрессирования РМЖ на момент диагностики радиоиндуцированной

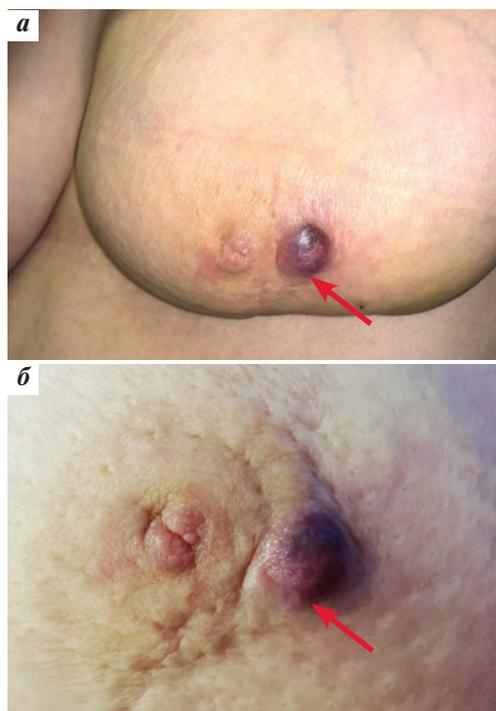
АСМЖ. Авторы отмечают, что у 96 % больных АСМЖ была локализованной, что позволило в 74,5 % случаев выполнить оперативное лечение на 1-м этапе, с достижением R0-статуса краев резекции у 91,4 % пациенток. Больным с неоперабельным статусом опухоли была назначена химиотерапия (у 5 пациенток — доксорубицином и у 2 — паклитакселом в еженедельном режиме), после которой в 3 случаях удалось достичь операбельного статуса и выполнить мастэктомию 2-м этапом лечения. Несмотря на выполненное хирургическое лечение в объеме R0, локальные рецидивы отмечены у 18 (51,4 %) из 35 оперированных больных; показатель 2-летней выживаемости без локальных рецидивов составил 51,4 %, 2-летней выживаемости без отдаленных метастазов — 67,3 %, а 2-летней общей выживаемости — 71,1 %. Показатели выживаемости у пациенток с неоперабельной АСМЖ оказались существенно ниже: 2-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 57,3 %, а общая выживаемость — всего 33,3 %. В результате значения медианы продолжительности жизни при выполнении операции и без нее существенно различались — 37 мес против 18 мес,  $p < 0,001$ , что говорит о важной прогностической роли выполнения хирургического этапа с достижением R0-статуса краев резекции при лечении радиоиндуцированных АСМЖ. Авторы отмечают, что размер опухоли  $>5$  см оказался неблагоприятным прогностическим фактором как для риска рецидива, так и для риска смерти [5].

Чрезвычайная редкость данной патологии и небольшой опыт диагностики и лечения радиоиндуцированной АСМЖ как в мире, так и в нашей стране послужили основанием для описания данного клинического наблюдения.

#### Клиническое наблюдение

Пациентка 62 лет, в менопаузе. В 2015 г. получила комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы pT1N1M0, IIА-стадии (люминальный HER2-отрицательный подтип); выполнена радикальная резекция молочной железы, проведена адъювантная химиотерапия (4 цикла доксорубицин  $60 \text{ мг/м}^2$  + циклофосфан  $600 \text{ мг/м}^2$ ), в адъювантном режиме проведена дистанционная лучевая терапия на оставшуюся часть левой молочной железы (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр, 2D-планирование), с 2015 по 2020 г. пациентка принимала анастрозол 1 мг в день, регулярно проходила контрольные обследования.

В феврале 2020 г. пациентка заметила в зоне послеоперационного рубца участок уплотнения и обесцвечивания кожи. При обращении к онкологу выполнены маммография и ультразвуковое исследование молочных желез, при которых признаков опухолевого поражения молочных желез не выявлено, только признаки постлучевого фиброза. В течение месяца данный участок послеоперационного рубца стал уплотняться и менять окраску. Пациентка обратилась за консультацией в ФГБУ



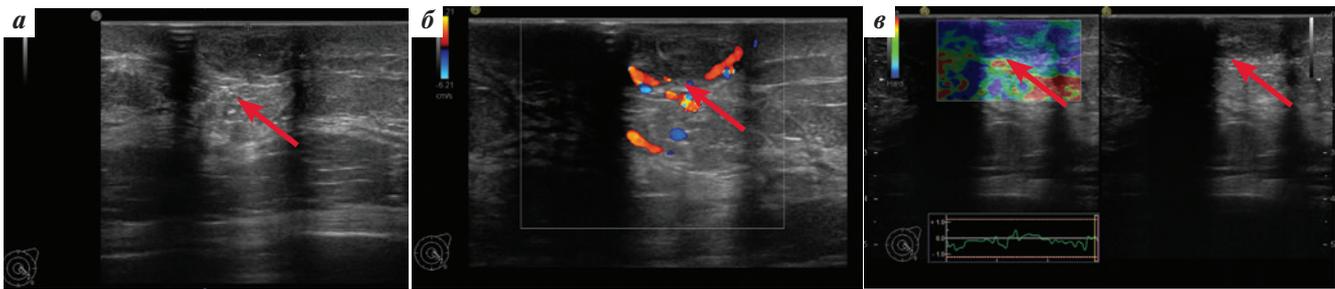
**Рис. 1.** Вид левой молочной железы с опухолевым узлом (указан стрелкой) в области послеоперационного рубца (а). Инфильтрация кожи и ткани центрального отдела молочной железы вокруг опухоли (указана стрелкой) (б)

**Fig. 1.** Left breast with a tumor node (arrow) in the area of the postoperative scar (a). Infiltration of the skin and tissue from the central part of the breast around the tumor (arrow) (b)

«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

Локальный осмотр при обращении: левая молочная железа с признаками постлучевого фиброза, по наружному краю ареолы в области послеоперационного рубца определяется опухолевое новообразование размерами около 1,5 см, с округлыми краями, багрово-синюшного цвета, возвышающееся над поверхностью кожи, малоподвижное, безболезненное. Кожа и ткань молочной железы вокруг новообразования несколько инфильтрированы (рис. 1). В других отделах левой молочной железы и в правой молочной железе какой-либо патологии не отмечено, регионарные лимфатические узлы не увеличены.

При мультипараметрическом ультразвуковом исследовании в нижненаружном квадранте (параареоларно) левой молочной железы в пределах кожи и подкожной клетчатки визуализируется узловое новообразование размерами  $17 \times 9 \times 9$  мм пониженной эхогенности, неоднородной структуры (менее эхогенное в центральной части), с ровными и нечеткими границами, с 2 сторон определяются боковые акустические тени (рис. 2а). При проведении дуплексного исследования по нижнему краю узлового новообразования визуализируются множественные цветочные локусы (гиперваскулярное),



**Рис. 2.** Сонографическая картина опухоли: гипохойгенное новообразование неоднородной структуры, с ровными нечеткими контурами (а); кровоток определяется по нижнему краю новообразования (б). Эластографическая картина опухоли (указана стрелкой) (в)

**Fig. 2.** Tumor sonography: a hypoechoic heterogeneous formation with a smooth and unclear contour (a); blood flow is detected in the lower edge of the tumor (b). Tumor (arrow) elastography (c)

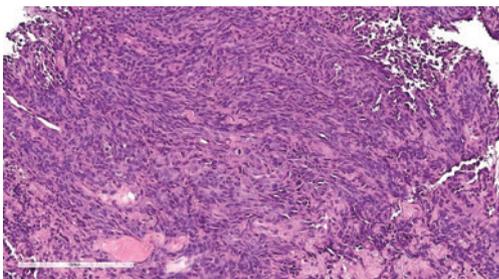
интранодулярный кровоток не выражен (рис. 2б). При компрессионной соноэластографии новообразование и перинодулярные ткани окрашиваются в синий цвет (несжимаемое) с единичными, более сжимаемыми участками зеленого цвета — эластотип 5 по Уепо (рис. 2в).

Пациентке выполнена биопсия опухоли под ультразвуковой навигацией.

При патологоанатомическом исследовании биопсийного материала новообразования левой молочной железы была выявлена злокачественная веретеноклеточная солидная опухоль с высокой митотической активностью опухолевых клеток (рис. 3).

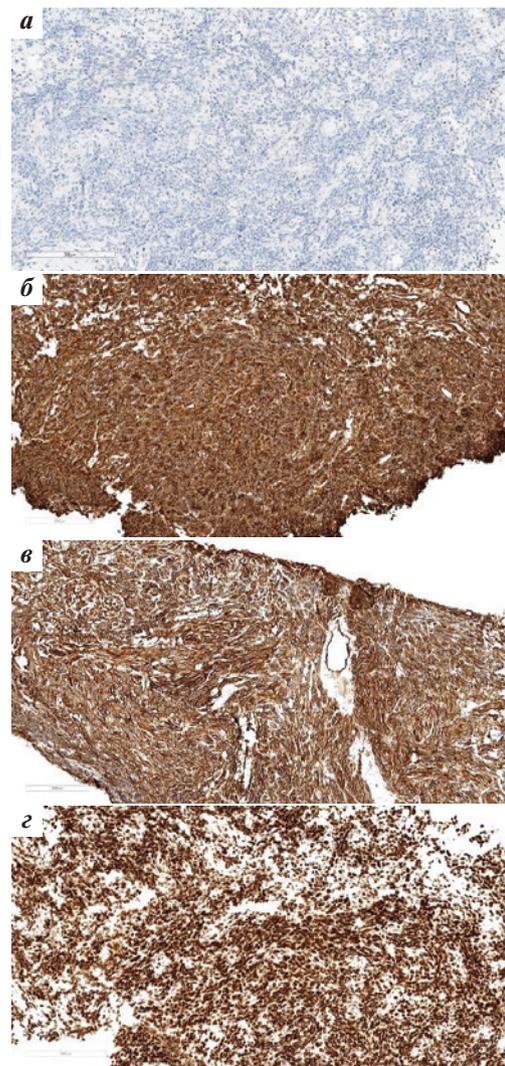
Для дифференциальной диагностики между инвазивным метастатическим раком, веретеноклеточной меланомой и саркомой молочной железы было выполнено иммуногистохимическое исследование. Были выявлены отрицательная реакция с антителами к панцитокератинам и к S100 (рис. 4а) и сильная диффузная ядерная положительная экспрессия с маркерами Vimentin (рис. 4б), CD31 (рис. 4в), FLI1 (рис. 4г). Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток составил 90 % (рис. 5).

На основании анамнестических данных, гистологической картины и иммуногистохимической реакции установлен патологоанатомический диагноз радиоиндуцированной АСМЖ. Несмотря на гетерогенное морфологическое строение радиоиндуцированных сарком, все они относятся к новообразованиям с высокой степенью



**Рис. 3.** Микрофото трепанобиоптата опухоли молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 3.** Picture of a punch biopsy specimen from the breast tumor. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$



**Рис. 4.** Иммуногистохимическая реакция: а — отрицательная экспрессия с маркером Keratin PAN (clone AE1/AE3/PCK26); б — положительная мембранная экспрессия с маркером Vimentin (clone V9); в — положительная мембранная экспрессия с маркером CD31 (clone JC70); г — положительная ядерная экспрессия маркера FLI1 (clone MRQ-1)

**Fig. 4.** Immunohistochemical examination: a — no Keratin PAN expression (clone AE1/AE3/PCK26); б — membrane expression of Vimentin (clone V9); в — membrane expression of CD31 (clone JC70); г — nuclear expression of FLI1 (clone MRQ-1)



Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция. Уровень экспрессии Ki-67 равен 90 % (clone MIB-1)

Fig. 5. Immunohistochemical examination. Ki-67 expression index is 90 % (clone MIB-1)

злокачественности и потенциально агрессивным клиническим течением.

При комплексном обследовании (включая компьютерную томографию грудной и брюшной полостей, ультразвуковое исследование малого таза, сканирование костей) признаков метастатического процесса не выявлено, в легких — картина постлучевого фиброза.

По решению мультидисциплинарного консилиума пациентке выполнена мастэктомия слева (рис. 6).

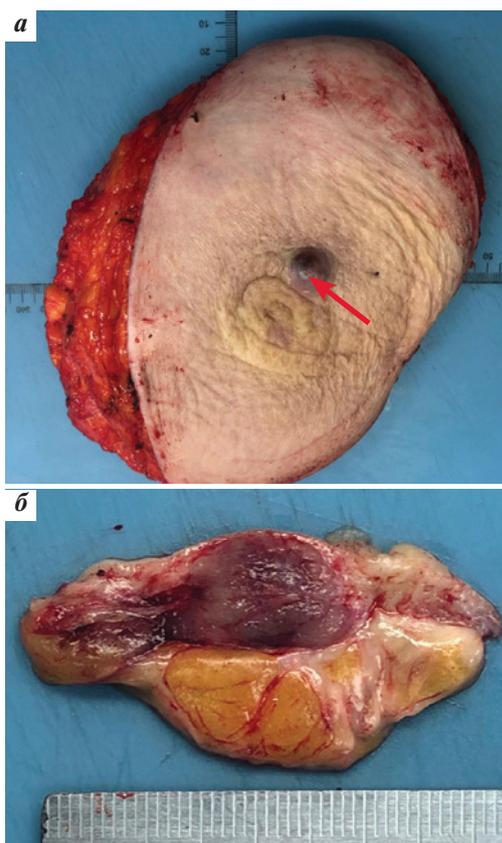


Рис. 6. Макропрепарат: а — удаленная левая молочная железа с опухолью (указана стрелкой); б — вид опухоли на разрезе

Fig. 6. Gross specimen: а — removed left breast with a tumor (arrow); б — tumor section

При макроскопическом исследовании удаленной левой молочной железы на коже около ареолы, в области белесоватого послеоперационного полулунного рубца от предшествующего оперативного лечения РМЖ в 2015 г. определялась округлая розово-синюшная бляшка диаметром 2 см, выступающая над поверхностью кожи. На разрезе в дерме и подкожно-жировой клетчатке опухолевидное новообразование имело вид округлого мягко-эластичного розово-красного узла с относительно четкими границами, размерами 2,0 × 1,5 см. С левой стороны располагался нечеткий аналогичного вида узелок 0,5 × 0,5 см. Ткань левой молочной железы была представлена жировой клетчаткой с розовыми мягкими прослойками паренхиматозной ткани обычного гистологического строения.

При микроскопическом исследовании опухолевого узла была выявлена гистологическая картина, аналогичная строению новообразования в трепанобиоптате молочной железы (рис. 7). Окончательный патологоанатомический диагноз: радиоиндуцированная (постлучевая) АСМЖ (код по МКБ-10 — С50.1, код по МКБ-0 — 9120/3).

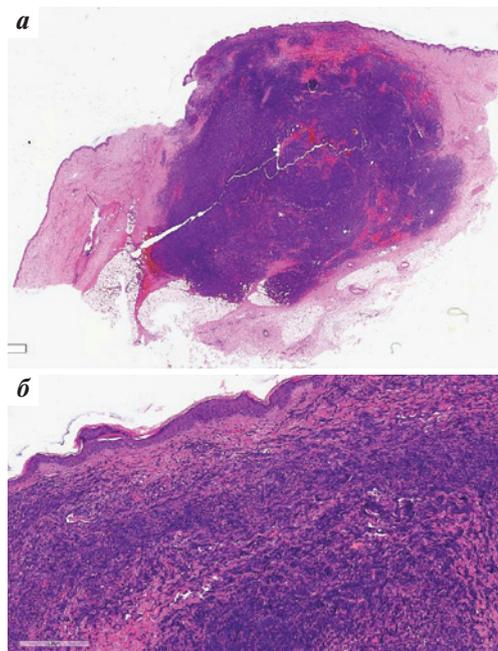


Рис. 7. Микропрепарат опухолевого узла: а — 4-кратное увеличение; б — 200-кратное увеличение. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. Histological examination of the tumor node: а — 4× magnification; б — 200× magnification. Hematoxylin and eosin staining

Ангиосаркома молочной железы является чрезвычайно редкой и малоизученной опухолью, для которой не разработаны стандарты диагностики и лечения. Появление первых минимальных клинических симптомов, таких как утолщение и изменение окраски кожи, позволяет заподозрить дебют заболевания, а биопсия измененного участка с выполнением качественного морфологического исследования дает возмож-

ность правильно установить диагноз АСМЖ. Единственным радикальным вариантом лечения данной опухоли является ее хирургическое удаление в пределах статуса краев резекции R0, однако даже в этом случае

течение заболевания чрезвычайно агрессивно. Необходимо кумуляция опыта лечения больных с АСМЖ для разработки наиболее эффективного лечебно-диагностического алгоритма.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang J., Mackillop W.J. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma.
- Travis E.L., Kreuther A., Young T. et al. Unusual postirradiation sarcoma of chest wall. *Cancer* 1976;38:2269–73. DOI: 10.1002/1097-0142(197612)38:6<2269::aid-cnrcr2820380613>3.0.co;2-7.
- Fineberg S., Rosen P.P. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994;102(6):757–63. DOI: 10.1093/ajcp/102.6.757.
- Sessions S.C., Smink R.D. Cutaneous angiosarcoma of the breast after segmental mastectomy and radiation therapy. *Arch Surg* 1992;127(11):1362–3. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420110114023.
- Cohen-Hallaleh R.B., Smith H.G., Smith R.C. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res* 2017;7:15. DOI: 10.1186/s13569-017-0081-7.
- Fant J., Grant M., May S. et al. Angiosarcoma of the breast: Mammographic, clinical, and pathologic correlation. *Breast J* 2003;9:252–3. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2003.09316.x.
- Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V. et al. Breast sarcomas. Literature review. *Tumors of Female Reproductive System* 2014;2:12–5. DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-2-12-15.
- Erel E., Vlachou E., Athanasiadou M. et al. Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: A review of 25 cases. *Breast* 2010;19:424–7. DOI: 10.1016/j.breast.2010.04.006.
- Sheth G.R., Cranmer L.D., Smith B.D. et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405–18. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0282.
- Bjerkehagen B., Smeland S., Walberg L. et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol* 2008;47:1475–82. DOI: 10.1080/02841860802047387.
- Strobbe L.J., Peterse H.L., van Tinteren H. et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:101–9. DOI: 10.1023/a:1005997017102.
- Quadros C.A., Vasconcelos A., Andrade R. et al. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:18. DOI: 10.1186/1477-7800-3-18.
- Fodor J., Orosz Z., Szabó E. et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: Our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:499–504. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.10.017.
- Sheth G.R., Cranmer L.D., Smith B.D. et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405–18. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0282.
- Alvarado-Miranda A., Bacon-Fonseca L., Ulises Lara-Medina F. et al. Thalidomide combined with neoadjuvant chemotherapy in angiosarcoma of the breast with complete pathologic response: case report and review of literature. *Breast Care (Basel)* 2013;8(1):74–6. DOI: 10.1159/000346822.
- Sleijfer S., Ouali M., van Glabbeke M. et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46(1):72–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.022.
- Neuhaus S.J., Pinnock N., Giblin V. et al. Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(6):654–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.11.008.

## Вклад авторов

И.В. Колядина, В.В. Кометова, Ю.В. Бикеев, С.В. Хохлова, В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование статьи.

## Authors' contributions

I.V. Kolyadina, V.V. Kometova, Yu.V. Bikeev, S.V. Khokhlova, V.V. Rodionov: concept and design of the study, collection and processing of material, article writing text, article editing.

## ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

## 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: 29.07.2020. Принята к публикации: 03.09.2020.

Article submitted: 29.07.2020. Accepted for publication: 03.09.2020.