

УДК 616.36-006.6:616.232]616-071/-76

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО НЕЙРОЭНДОКРИННОГО
РАКА ЗОНЫ БИФУРКАЦИИ ТРАХЕИ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТНЫЙ МОЗГ,
ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЁНКУ**

**В.В.Войцеховский¹, А.А.Григоренко^{1,2}, Т.В.Есенина³, С.Н.Рошин², Е.А.Филатова³, Н.А.Федорова³,
Т.А.Асташева³, М.И.Соловьева³, Н.В.Тубольцева³**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация клинического случая пациента с мелкоклеточным нейроэндокринным раком зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень, селезёнку. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике нейроэндокринных опухолей легких и бронхов, и клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезёнку из личной практики авторов. **Результаты.** В клинической картине у данного пациента преобладали «гематологические» проявления: тяжелые тромбоцитопения и геморрагический синдром, анемия, из-за чего вначале проводилась дифференциальная диагностика с системным заболеванием крови. Характерного для метастатического поражения болевого синдрома в костях не было. В постановке диагноза помогли гистологическое исследование биоптата опухоли бронха и трепанобиоптата костного мозга с иммуногистохимическим исследованием (ИГХ), где в обоих случаях при ИГХ были выявлены опухолевые клетки с одинаковым фенотипом. **Заключение.** Метастазирование опухолей в костный мозг может протекать без характерных оссалгий и проявляться только гематологическими синдромами (изменениями в анализах крови). В диагностике помогает цитологическое и гистологическое исследования с выполнением ИГХ, исследования костного мозга.

Ключевые слова: нейроэндокринный рак, бронхи, бифуркация трахеи, метастазы, костный мозг, печень, селезенка, биопсия, иммуногистохимическое исследование.

**CLINICAL OBSERVATION OF SMALL CELL NEUROENDOCRINE CANCER OF THE
TRACHEAL BIFURCATION ZONE, WITH METASTASIS TO THE BONE MARROW,
LIVER, SPLEEN**

**V.V.Voitsekhovskiy¹, A.A.Grigorenko^{1,2}, T.V.Esenina³, S.N.Roshchin², E.A.Filatova³, N.A.Fedorova³,
T.A.Astasheva³, M.I.Solovieva³, N.V.Tuboltseva³**

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Есенина Т.В., Рошин С.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Асташева Т.А., Соловьева М.И., Тубольцева Н.В. Клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи с метастазами в костный мозг, печень, селезёнку // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.135–145. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Esenina T.V., Roshchin S.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Astasheva T.A., Solovieva M.I., Tuboltseva N.V. Clinical observation of small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone, with metastasis to the bone marrow, liver, spleen. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):135–145 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-135-145

SUMMARY. Aim. Demonstration of a clinical case of a patient with small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone, with metastases to the bone marrow, liver, spleen. **Materials and methods.** A brief review of the literature on the diagnosis of neuroendocrine tumors of the lungs and bronchi is presented, and a clinical observation of small cell neuroendocrine cancer of the tracheal bifurcation zone with metastases to the bone marrow, liver and spleen from the personal practice of the authors is presented. **Results.** The clinical picture of this patient was dominated by “hematological” manifestations: severe thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome, anemia, due to which differential diagnosis with a systemic blood disease was initially carried out. There was no pain syndrome in the bones characteristic of metastatic lesions. Histological examination of the bronchial tumor biopsy and bone marrow trephine biopsy with immunohistochemical examination (IHC) helped in making the diagnosis. In both cases, IHC revealed tumor cells with the same phenotype. **Conclusion.** Metastasis of tumors to the bone marrow can proceed without characteristic ossalgia and manifest itself only in hematological syndromes (changes in blood tests). Cytological and histological examination of the bone marrow, with IHC, helps in the diagnosis.

Keywords: neuroendocrine cancer, bronchi, tracheal bifurcation, metastases, bone marrow, liver, spleen, biopsy, immunohistochemical study.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами [1]. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов, что, в свою очередь, может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов. НЭО обычно локализуются в пищеварительной и дыхательной системах, но могут выявляться и в других органах имеющих нейроэндокринные клетки [1]. Заболеваемость составляет 5,2 случая на 100 тыс. населения, однако отмечено, что при аутопсии НЭО обнаруживаются в 8-9 случаях на 100 тыс. населения, что говорит о недостаточном уровне прижизненной диагностики [2]. НЭО регистрируются у мужчин чаще, чем у женщин [1].

С учетом особенностей эмбриогенеза различают три группы НЭО: происходящие из верхнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало легким, бронхам, пищеводу, желудку и верхней части двенадцатиперстной кишки; происходящие из среднего отдела первичной эмбриональной кишки, являющегося предшественником нижней части двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и верхних отделов толстого кишечника, включая аппендикс, слепую, подвздошную и восходящую ободочную кишку; и происходящие из нижнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало нижним отделам толстой и прямой кишке [1].

НЭО пищеварительной системы, подразделяются на эндокринные карциномы и другие новообразования: инсулиномы, випомы, глюкагономы, соматостатиномы, гастриномы. Эндокринные карциномы чаще всего локализуются в тонкой кишке и аппендиксе, другие опухоли – в поджелудочной железе [1].

НЭО бронхов и легких составляют 20-25% онкопатологии системы органов дыхания и 27% от общего количества НЭО [3]. В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют четыре категории неоплазий дыхательной системы [4]: 1) типичный карциноид (низкой степени злокачественности), характеризующийся

торпидным течением с образованием локализованных опухолевых узлов; 2) атипичный карциноид (промежуточной степени злокачественности) – инфильтративная опухоль с наличием 1-2 митозов на поле зрения (при сильном увеличении), плеоморфизмом и гиперхромным состоянием ядер, дезорганизацией архитектоники ткани опухоли с появлением очагов некроза; 3) крупноклеточная нейроэндокринная карцинома, которую бывает сложно отличить от атипичного карциноида, характеризуется большим митотическим индексом (>10/10 HPF) и более распространенными некрозами; 4) мелкоклеточный рак легкого – самая низкодифференцированная НЭО легких, называемая также классической овсяноклеточной карциномой, характеризуется очень высоким митотическим индексом (>80/10 HPF) с обширными зонами некроза [5–7].

Распространенность мелкоклеточного рака легкого составляет примерно 9,8% всех опухолей легких, 20-25% всех бронхогенных опухолей легких и встречается с частотой 8,5 на 100 тыс. [8]. Основными прогностическими критериями, с помощью которых различают типы НЭО легкого, являются показатели митотической активности (до 2 митозов; от 2 до 10; от 10 до 70; более 70 митозов/10ППЗ) и наличие участков некроза (отсутствие некроза, небольшие и обширные участки некроза) [7].

Чаще бронхолегочный карциноид встречается в молодом возрасте, АКТГ (адренокортикотропный гормон)-продуцирующие опухоли этой локализации возникают в более раннем возрасте, чем карциноиды другой локализации [9]. Только 1% бронхиальных карциноидов и 1,6-4,5% случаев мелкоклеточного рака легкого являются функционирующими и приводят к формированию синдрома Кушинга, выявление бронхопальмональной карциноидной опухоли как причины синдрома Кушинга происходит в 1-10% случаев [10]. Наиболее распространенные симптомы – артериальная гипертензия, астения и гипокалиемия [11]. Манифестация симптомов со стороны респираторной системы встречается крайне редко. АКТГ-секретирующие легочные карциноиды более агрессивны, чем гормонально-неактивные НЭО, чаще отмечается их

метастазирование (32-46%) и высокая частота рецидива на отдаленных этапах хирургического лечения (17-43%), при этом длительность периода между оперативным вмешательством и рецидивом составляет 6,5 лет [12].

Бронхогенный карциноид чаще имеет длительное бессимптомное течение (в среднем от момента манифестации до выполнения оперативного вмешательства проходит 23,6-31 мес.), поэтому к моменту появления клинических симптомов легочного заболевания развивается классический синдром Кушинга [13]. В большинстве же случаев у пациентов с бронхогенным карциноидом отсутствуют симптомы со стороны респираторной системы и другие признаки, облегчающие диагностику опухоли на ранних этапах [13].

Компьютерная томография (КТ) является наиболее значимым методом диагностики НЭО с локализацией в грудной клетке. КТ-сканирование всего тела выявляет локализацию эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли в 81-87,5% случаев [14]. При этом сочетание КТ и МРТ повышает эффективность исследования до 91,8% [14]. КТ позволяет визуализировать периферические и центральные типичные карциноиды, которые могут располагаться внутрипросветно, вне просвета или, что встречается чаще, иметь смешанную локализацию (феномен «айсберга») [15]. Сцинтиграфия с ¹¹¹In-октреотидом помогает в идентификации источника АКТГ-эктопического синдрома у большинства пациентов с НЭО, включая бронхиальный карциноид (80% бронхолегочных карциноидов имеет рецепторы к соматостатину), так как при использовании этой методики могут быть обнаружены новообразования бронхов диаметром менее 1 см [16]. Исследования показали, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием ¹⁸F дает менее достоверные результаты и является менее чувствительным методом в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей, чем КТ и МРТ, что объясняется низкой метаболической активностью этого вида новообразований; в то же время отмечено, что ПЭТ с использованием ¹¹C и ⁶⁸Ga имеет свои преимущества в диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей эктопической локализации [17].

Бронхоскопия – важный диагностический метод, дающий возможность выполнения биопсийной гистологической диагностики, но ее применение ограничено особенностями бронхиальных карциноидов. Прежде всего, это связано с активной васкуляризацией бронхогенных карциноидов, что является причиной большого числа кровотечений при выполнении бронхоскопической биопсии, а в редких случаях даже требует экстренной торакотомии [17].

Основной метод диагностики НЭО органов дыхания – гистологический с проведением иммуногистохимии. Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используют иммуногистохимическое окрашивание на цитокератины. Большинство НЭО демонстри-

руют положительную реакцию при окрашивании антителами к панцитокератину (клон AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2). Для низкодифференцированных опухолей, особенно мелкоклеточного рака, типичным является слабое точечное окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей высокодифференцированные опухоли. Бронхопульмональные и тимические НЭО могут быть позитивны к CD56, NSE, PGP9.5, CD57, а также гликопротеинам и пептидным гормонам, таким как хорионический гонадотропин (α и β субъединицы), соматостатин, холецистокинин, кальцитонин, серотонин, адренкортикотропный, меланинстимулирующий, антидиуретический и другие гормоны [3, 5]. В настоящее время используется определение индекса Ki-67 как дополнительного показателя градации НЭО легкого. Иммуногистохимическое определение индекса Ki-67 рекомендовано для разграничения категории карциноидных опухолей, в которой он, как правило, составляет <20%, и НЭО высокой степени злокачественности, где данный показатель обычно >50% положительно окрашенных ядер опухолевых клеток [3, 5]. При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных иммуногистохимических маркера: CDX2 и TTF1 (Thyroid Transcription Factor-1) [18]. С помощью данных белков можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, а именно – желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа или легкое. Органную принадлежность НЭО легкого может подтвердить экспрессия TTF-1 [19]. Исключение составляет мелкоклеточный рак легкого, так как достоверно продемонстрировано, что экспрессия TTF-1 наблюдается в мелкоклеточном раке не только легкого, но и других локализаций – предстательной железы, мочевого пузыря, шейки матки и желудочно-кишечного тракта (с частотой от 44 до 80%) [20].

Основной метод лечения – хирургический. Хирургическое лечение бронхолегочного карциноида основано на трех основных принципах: 1) полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей; 2) максимальное сохранение невовлеченной паренхимы легкого; 3) выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомии [6].

Метастазирование НЭО возможно во все органы и системы в т.ч. в костный мозг и селезенку. Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем: при попадании в костную ткань опухолевых клеток происходит их колонизация при участии факторов костной микросреды с образованием опухолевых очагов [21]. Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет (позвоночник, кости таза) [21]. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является сильная боль. Однако у части онкологических пациентов поражение костей может протекать бес-

симптомно. [21]. Выделяют 3 типа метастазов в костной ткани: остеолитические (характеризующиеся деструкцией нормальной костной ткани и наибольшей частотой патологических переломов), остеобластические (склеротические метастазы, характеризующиеся патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани выше нормальных значений), и смешанные (характеризующиеся одновременно наличием участков разряжения костной ткани и очагов остеосклероза) [21]. По данным I.J.Diel, E.F.Soltaufer [22] костные метастазы наиболее часто проявляются следующими симптомами: боль (50-90%), патологические переломы (10-40%), компрессия спинного мозга (<10%), гиперкальциемия (10-20%) и канцеромиеломатоз (<10%).

Механизмы взаимосвязи между метастатическим поражением костного мозга и костной системы окончательно не определены. Считается, что клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в костную ткань в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах [23]. Различают макрометастазы, которые имеют манифестирующую клинику и выявляются с помощью обычной микроскопии, и микрометастазы, которые протекают бессимптомно и диагностируются с помощью методов иммуногистохимии или цитохимии [23]. Метастазы в костный мозг встречаются при опухолях различных локализаций, однако наиболее характерны для рака предстательной железы, молочной железы, легкого, нейробластомы [23]. Так, при раке молочной железы они выявляются практически в 50% случаев, при нейробластоме у детей в 50-67% случаев, при мелкоклеточном раке легкого в 17-45% случаев, при раке толстой кишки в 4-8% случаев [23].

При метастатическом поражении костного мозга в клинической картине могут преобладать «гематологические» проявления: анемический, геморрагический, «апластический» синдромы, оссалгии, которые имитируют системные заболевания крови (апластическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, острый лейкоз, хронический миелолейкоз, миелофиброз). Лейкемоидные реакции на рак бывают двух типов: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз, реже эритроцитоз, умеренное омоложение состава лейкоцитов или миелемия – выход в кровь большого количества эритрокариоцитов разной степени зрелости как следствие милиарных метастазов рака в костный мозг. Кроме того, могут встречаться панцитопения, изолированная тромбоцитопения, анемия с нормоцитозом. При метастазах рака в костный мозг в зависимости от степени вытеснения нормального кроветворения число лейкоцитов может колебаться от лейкопении до небольшого лейкоцитоза, но в крови, как правило, обнаруживаются метамиелоциты и миелоциты; число тромбоцитов уменьшено, вплоть до тяжелой тромбоцитопении и геморрагического синдрома; обычно имеется и анемия. Нормоцитоз и ретикулоцитоз в

периферической крови – характерные гематологические признаки метастазов солидной опухоли в костном мозге [24].

Метастатическое поражение селезенки, в отличие от других органов встречается крайне редко – примерно у 2-9% пациентов [25]. Наиболее часто в селезенке выявляются метастазы рака молочной железы, легких, яичников, желудка, предстательной железы и меланомы кожи [26].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение низкодифференцированного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезенку из личной практики авторов.

Пациент Г., 1986 г. р. С начала ноября 2022 г. появились боли в грудной клетке, выраженная одышка. В ноябре 2022 г. проходил лечение в ЦРБ по поводу коронавирусной инфекции (лабораторно не подтверждена). После выписки слабость, одышка, боли в грудной клетке сохранялись, появился геморрагический синдром на коже. Направлен на консультацию в областную поликлинику. В поезде началось носовое кровотечение. На железнодорожный вокзал была вызвана машина скорой помощи, доставлен в приемно-диагностическое отделение (ПДО) Амурской областной клинической больницы (АОКБ) 14.12.2022 г.

В ПДО АОКБ был осмотрен терапевтом. Состояние тяжелое. На коже выраженный геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов различной величины и сроков давности. Геморрагический синдром в ротовой полости. В легких дыхание ослабленно в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Печень – пальпаторно нижний край плотный, пальпируется на 5 см ниже реберного края. Селезенка пальпаторно не определяется.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 30%, тромбоциты – 7×10^9 /л, лейкоциты – 12×10^9 /л, миелоциты – 1%, юные – 2%, палочкоядерные – 11%, сегментоядерные – 60%, моноциты – 5%, лимфоциты – 20%, базофилы – 1%, СОЭ – 43 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ – 67 ед/л, АЛАТ – 71 ед/л, Общий белок – 73 г/л, креатинин 100 мкм/л, глюкоза – 5 ммоль/л, билирубин – 33,7-17,7-16 мкм/л.

Клинический анализ мочи – без патологии.

КТ органов грудной полости: центральное образование корня левого легкого, левосторонняя параканкротная пневмония. По УЗИ диагностированы увеличение печени (правая доля 165 мм, левая доля с хвостатой долей – 110 мм) и селезенки (136×72 мм).

Выполнена стерильная пункция: клетки злокачественного новообразования, бластная метаплазия? метастазы в костный мозг? (рис. 1).

Госпитализирован в гематологическое отделение АОКБ. Проводился дифференциальный диагноз между метастатическим поражением костного мозга и острым лейкозом. Болевого синдрома в костях,

ограничения в движениях, характерных для метастатического поражения костей не было.

Фибробронхоскопия: двусторонний атрофический эндобронхит ИВ 2. Сдавление сегментарных бронхов нижней доли левого легкого. Взят материал патологического образования в области бифуркации трахеи на гистологическое и цитологическое исследование. **Цитология (мазок-отпечаток):** на фоне пролиферирующего цилиндрического эпителия обнаружены клетки неэпителиального злокачественного новообразования; крупноклеточная лимфома? Гистологическое исследование биоптата: в надслизистой основе гнездовые скопления атипичных мелких полиморфных клеток; для исключения низкодифференцированной (мелкоклеточной) карциномы необходимо иммуногистохимическое исследование.

Выполнена трепанобиопсия подвздошной кости с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. При гистологическом исследовании трепанобиоптата подвздошной кости межбалочные пространства диффузно инфильтрированы мелкими клетками. Элементы костного мозга не определяются (рис. 2). Клетки инфильтрата с гиперхромными ядрами округлой или овальной формы, с пылевидным хроматином, слабо выраженной цитоплазмой (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия CD56 (рис. 4), TTF1 (рис. 5), CK7 перинуклеарное точечное окрашивание (рис. 6), негативная реакция к Synaptophysin (рис. 7); пролиферативная активность по Ki67=60% (рис. 8). Заключение: морфологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют метастазу мелкоклеточного нейроэндокринного рака с поражением костного мозга.

Гистологическое исследование биоптата бифуркации трахеи с иммуногистохимическим исследованием. При гистологическом исследовании в биоптате неравномерная диффузная инфильтрация мелкими клетками с «оголенными» гиперхромными слегка вытянутыми ядрами (рис. 9). Цитоплазма скудная. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют TTF1 (рис. 10), CK7 на единичных клетках точечное перинуклеарное окрашивание (рис. 11) и негативная реакция к Synaptophysin (рис. 12). Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют мелкоклеточному нейроэндокринному раку G3 лёгкого.

При КТ органов брюшной полости диагностированы метастазы в печень.

Выставлен диагноз: Центральный мелкоклеточный нейроэндокринный рак зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг и печень. Тяжелая тромбоцитопения. Выраженный геморрагический синдром. Лейкемоидная реакция миелоидного (нейтрофильного) типа.

Проводилась симптоматическая терапия, в т.ч. в связи с тяжелой тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом вводился тромбоконцентрат. Заболевание прогрессивно ухудшалось. Прогрессировал геморрагический синдром. Присоединилась двусторонняя полисегментарная пневмония и печеночная недостаточность.

Клинический анализ крови от 27.01.2023: гемоглобин 78 г/л, эритроциты – $2,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $14 \times 10^9/л$, тромбоциты – $32 \times 10^9/л$ (на фоне трансфузий тромбоконцентрата), миелоциты – 4%, палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 64%, моноциты – 14%, лимфоциты – 11%.

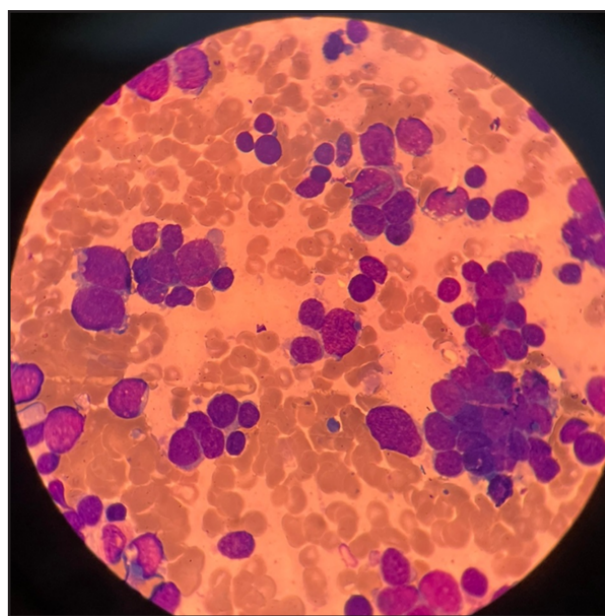
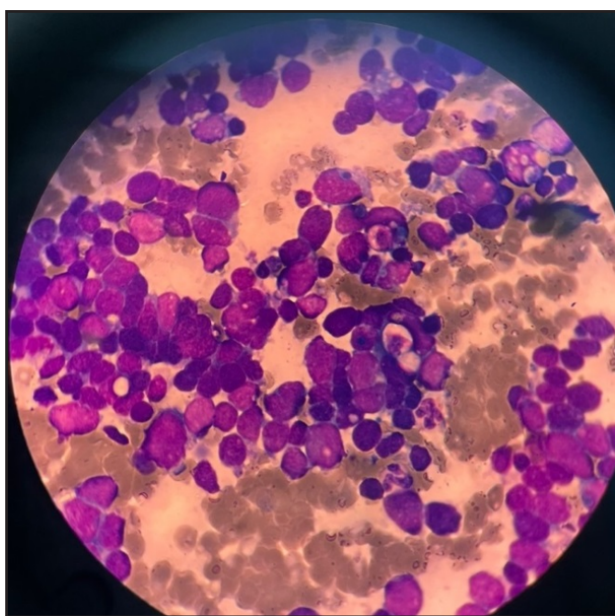


Рис. 1. Костный мозг. Метастазы мелкоклеточного нейроэндокринного рака бифуркации трахеи.

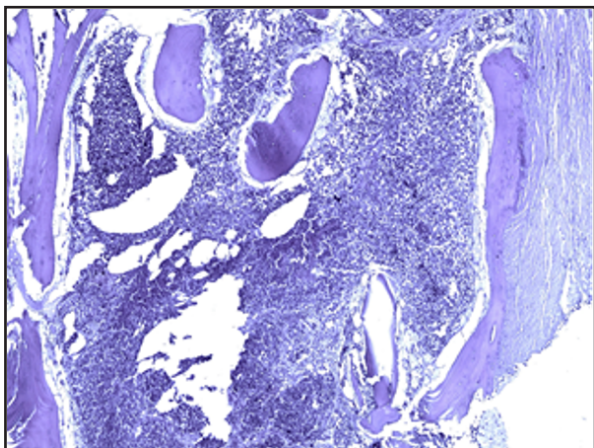


Рис. 2. Пациент Г. В биоптате подвздошной кости костный мозг диффузно замещен мелкими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100.

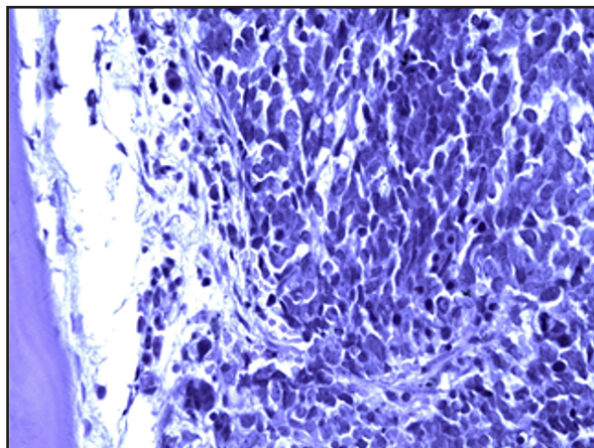


Рис. 3. Пациент Г. Инfiltrат в костном мозге представлен мелкими клетками с гиперхромными ядрами округлой или овальной формы, с пылевидным хроматином, слабо выраженной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200.

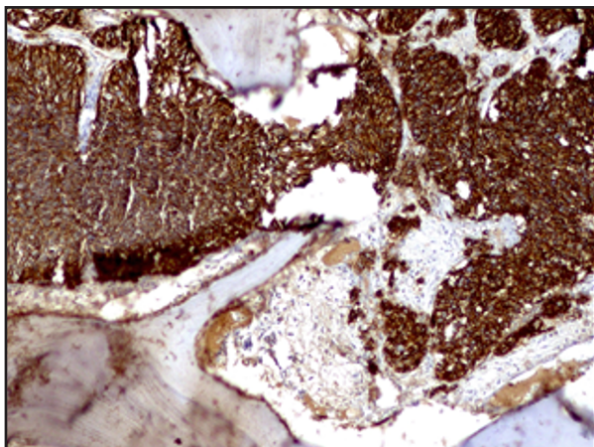


Рис. 4. Пациент Г. Костный мозг. Мембранная и цитоплазматическая реакция CD56 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

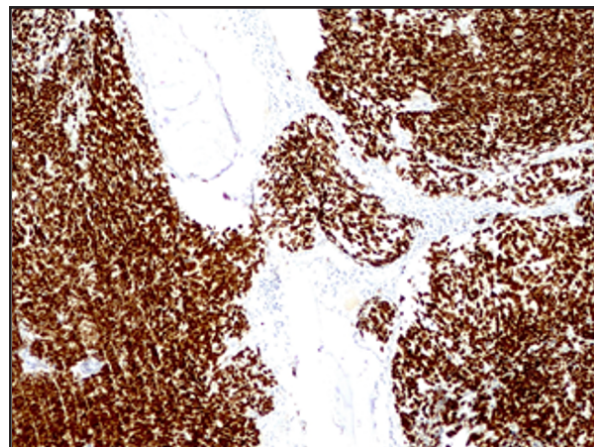


Рис. 5. Пациент Г. Костный мозг. Положительная ядерная реакция TTF1 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

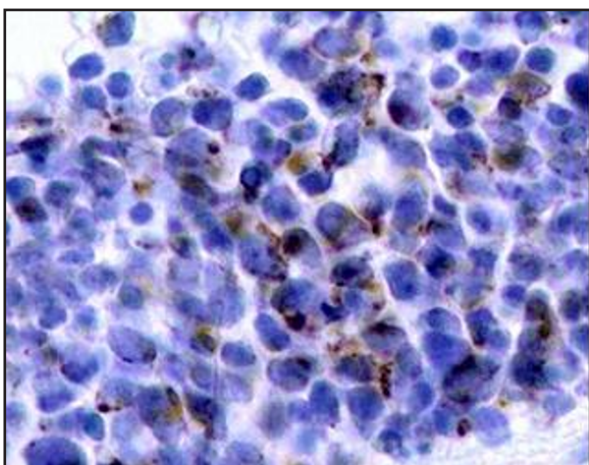


Рис. 6. Пациент Г. Костный мозг. Опухолевые клетки позитивны к СК7. Перинуклеарное точечное окрашивание. Иммуногистохимический метод. Ув.×400.

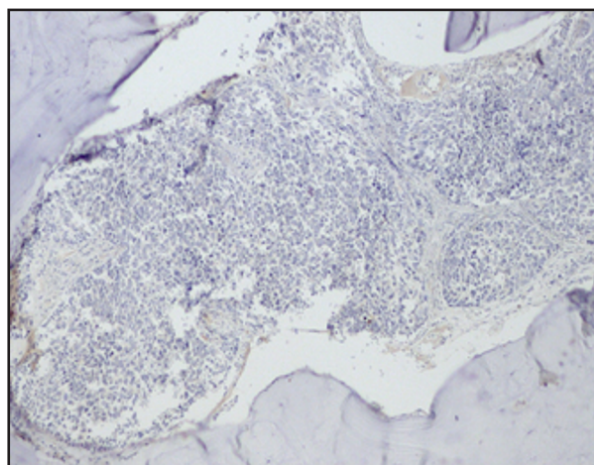


Рис. 7. Пациент Г. Костный мозг. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

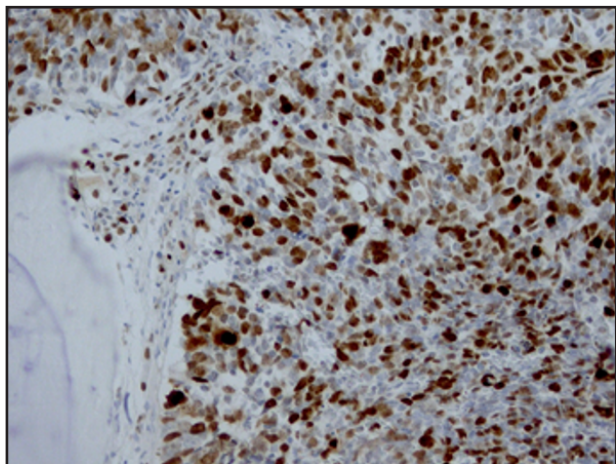


Рис. 8. Пациент Г. Костный мозг. Проллиферативная активность опухолевых клеток по Ki67=60%. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

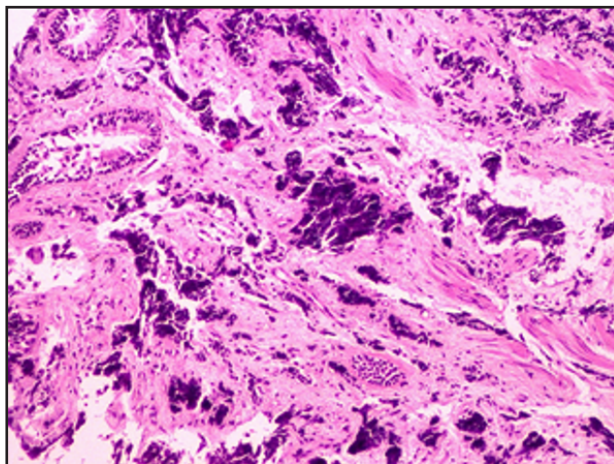


Рис. 9. Пациент Г. Мелкоклеточный рак. В биоптате бифуркации трахеи стенка инфильтрирована мелкими гиперхромными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×100.

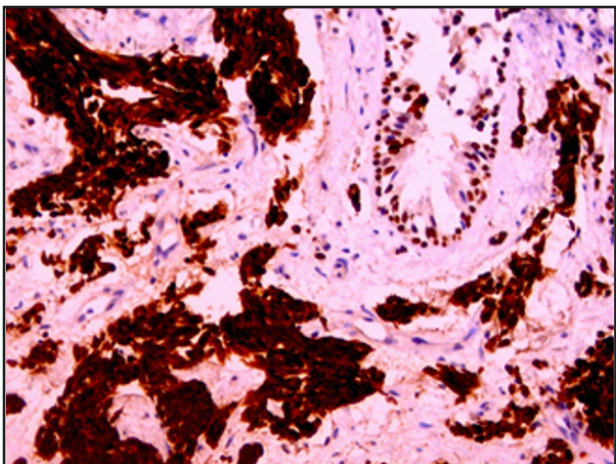


Рис. 10. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Позитивная ядерная реакция TTF1 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

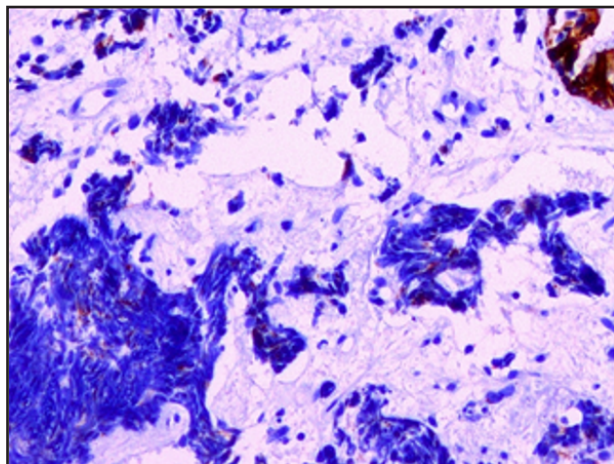


Рис. 11. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Единичные опухолевые клетки позитивны к CK7. Перинуклеарное точечное окрашивание. Иммуногистохимический метод. Ув.×200.

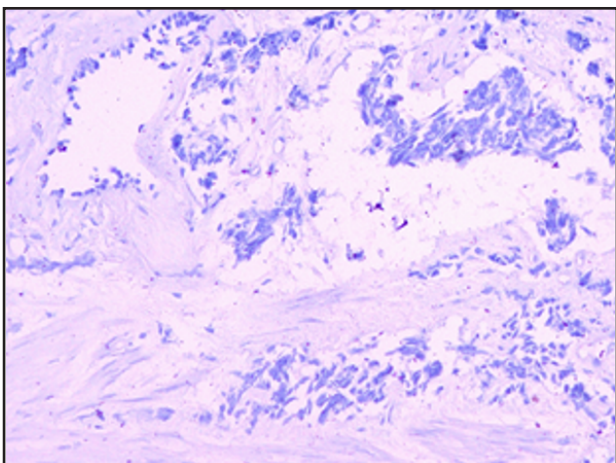


Рис. 12. Пациент Г. Мелкоклеточный рак бифуркации трахеи. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув.×100.

Биохимический анализ крови от 27.01.2023: АСАТ – 166 ед/л, АЛАТ – 115 ед/л, общий белок – 61 г/л, креатинин – 91 мкм/л, билирубин – 134-87-47, ЛДГ – 1869 Ед/л.

30.01.2023 г. констатирован летальный исход при явлениях полиорганной неостаточности и кровоизлияния в мозг.

При патологоанатомическом исследовании был выявлен мелкоклеточный нейроэндокринный рак зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень, селезенку; выраженный геморрагический синдром, кровоизлияния во все внутренние органы, в том числе и головной мозг.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение мелкоклеточного нейроэндокринного рака зоны бифуркации трахеи, с метастазами в костный мозг, печень и селезенку интересно тем, что в клинической картине преобладали «гематологические» проявления: тяжелые тромбоцитопения и геморрагический синдром, анемия,

из-за чего вначале проводилась дифференциальная диагностика с системным заболеванием крови. Характерного для метастатического поражения болевого синдрома в костях не было. В постановке диагноза помогли гистологическое исследование биоптата бронха и трепанобиоптата костного мозга с иммуногистохимическим исследованием. В обоих биоптатах при иммуногистохимическом исследовании были выявлены опухолевые клетки с одинаковым фенотипом.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. М., 2020. 82 с. URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-neiroendokrinnye-opukholi-utv-minzdravom-rossii_1/
2. Yao J.C., Hassan M., Phan A. Dagohey C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. Vol.26, Iss.18. P.3063–3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
3. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики // Успехи молекулярной онкологии. 2017. Т.4, №2. С.46–58. EDN: YTXOUJ. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>
4. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso, M. Garcia-Yuste, Lim E., Oberg C., Pelosi G., Perrin A., Rossi R.E., Travis W.D. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids // Ann. Oncol. 2015. Vol.26, Iss.8.P.1604–1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
5. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли бронхопальмональной системы и тимуса: морфологические аспекты диагностики // Альманах клинической медицины. 2015. №41. С.89–96. EDN: UMQBVB.
6. Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы // Практическая онкология. 2005. Т.6, №4. С.220–226. EDN: PTDDLN.
7. Делекторская В.В., Павловская А.И. Морфологическая характеристика основных типов нейроэндокринных опухолей // Вестник Московского онкологического общества. 2010. №10. С.3–6. EDN: MUXLBH.
8. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E., Clarke C.W., Peters M.J. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex // Med. J. Aust. 2000. Vol.172, Iss.12. P.578–582. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2000.TB124122.x>
9. Loli P., Vignati F., Grossrubatscher E., Dalino, Possa M., Zurleni F., Lomuschio G., Rossetti O, Ravini M., Vanzulli A., Bucketta S, Galli S., Valente D. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88, Iss.3. P.1029–1035. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011813>
10. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Stovrov M., Vetto J, Norton J.A., Travis W., Chrousos G., Oldfield E.H., Cutler G.B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids // Ann. Thorac. Surg. 1990. Vol.50. P.52–57. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90085-K](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90085-K)
11. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C., Torchiana D.F., Grillo H.K., Mathisen D.J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing’s syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol.114, Iss.3. P.367–375. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70182-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70182-X)
12. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid tumor of lung with Cushing's syndrome // Arch. Iran Med. 2007. Vol.10, Iss.1. P.94–96. PMID: 17198462.

13. Deb S.J., Nichols F.C., Allen M.S., Deschamps C., Cassivry S.D., Pairolero P.S. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? // *Ann. Thoracic. Surg.* 2005. Vol.79, Iss.4. P.1132–1136. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.021>
14. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol.90, Iss.8. P.4955–4962. <https://doi.org/10.1210/JC.2004-2527>
15. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Charnot D., Ducroc X., Kessler R., Kua E., Roy C. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings // *RadioGraphics.* 2002. Vol.22, Iss.2. P.351–365. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.2.g02mr01351>
16. Granberg D., Sundin A., Janson E.T., Oberg K., Skogseid B., Westlin J.E. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2003. Vol.59, Iss.6. P.793–799. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2003.01931.x>
17. Пикунев М.Ю., Добрева Е.А., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В. Нейроэндокринные АКТГ-продуцирующие опухоли легких // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014. Т.2, №2. С.54–58. EDN: SDLMPZ.
18. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol.123, Iss.3. P.394–404. <https://doi.org/10.1309/UKN6-PVRK-XHG4-22DA>
19. Kaufmann O., Dietel M. Expression of thyroidtranscription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites // *Histopathology.* 2000. Vol.36, Iss.5. P.415–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00890.x>
20. Van Boxem T.J., Golding R.P., Postmus J.E., Suteja T.G. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy // *Chest.* 2000. Vol.117, Iss.1. P.125–128. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.125>
21. Клинические рекомендации. Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях. М., 2023. 42 с. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/06/metastaticheskoe-porazhenie-kostej-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>
22. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonates in the anti-osteolytic therapy of metastatic breast cancer // *Zentralbl. Gynakol.* 1996. Vol.118, Iss.10. P. 582–586. PMID: 8999719.
23. Берензон Д.П., Колосков А.В., Тарасов В.А. Поражение костного мозга при солидных опухолях // *Гематология и трансфузиология.* 2000. №5. С.35–38.
24. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Лысенко А.В. Лейкемоидные реакции и эритроцитозы. Благовещенск: Зея, 2013. 231 с. ISBN: 5-80440-059-2.
25. Karlo C.A., Stolzmann P., Do R.K., Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion // *Insights Imaging.* 2013. Vol.4. P.65–76. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0202-z>
26. Rabushka L.S., Kawashima A., Fishman E.K. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination // *RadioGraphics.* 1994. Vol.14, Iss.2. P.307–332. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.2.8190956>

REFERENCES

1. [Neuroendocrine tumors Clinical guidelines]. Moscow; 2020 (in Russian). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-neiroendokrinnye-opukholi-utv-minzdravom-rossii_1/
2. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Abdalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(18):3063–3072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
3. Delektorskaya V.V. [Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm]. *Advances in Molecular Oncology* 2017; 4(2):46–58 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58>
4. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso, M. Garcia-Yuste, Lim E., Oberg C., Pelosi G., Perrin A., Rossi R.E., Travis W.D. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol.* 2015; 26(8):1604–1620. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv041>
5. Delektorskaya V.V. [Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system and the thymus: morphological aspects of diagnosis]. *Almanac of Clinical Medicine* 2015; (41):89–96 (in Russian). <https://elibrary.ru/umqbjb>
6. Ter-Ovanesov M.D., Polotsky B.E. [Carcinoid tumors of thoracic localization – the current state of the problem]. *Practical Oncology* 2005; 6(4):220–226 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/ptddl>
7. Delektorskaya V.V., Pavlovskaya A.I. [Pathology of neuro-endocrine tumors]. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshhestva* 2010; (10):3–6 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/muxlhb>
8. Morgan L.C., Grayson D., Peters H.E., Clarke C.W., Peters M.J. Lung cancer in New South Wales: current trends

and the influence of age and sex. *Med. J. Aust.* 2000; 172(12):578–582. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2000.tb124122.x>. PMID: 10914102.

9. Loli P., Vignati F., Grossrubatscher E., Dalino, Possa M., Zurleni F., Lomuschio G., Rossetti O, Ravini M., Vanzulli A., Bucketta S, Galli S., Valente D. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(3):1029–1035. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011813>

10. Pass H.I., Doppman J.L., Nieman L., Stovrov M., Vetto J, Norton J.A., Travis W., Chrousos G., Oldfield E.H., Cutler G.B. Management of ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 50:52–57. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(90\)90085-K](https://doi.org/10.1016/0003-4975(90)90085-K)

11. Shrager J.B., Wright C.D., Wain J.C., Torchiana D.F., Grillo H.K., Mathisen D.J. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome: a more aggressive variant of typical carcinoid. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114(3):367–375. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70182-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70182-X)

12. Aghajanzadeh M., Alavy A., Hoda S., Mohammadi F. Carcinoid tumor of lung with Cushing's syndrome. *Arch. Iran. Med.* 2007; 10(1):94–96. PMID: 17198462.

13. Deb S.J., Nichols F.C., Allen M.S., Deschamps C., Cassivy S.D., Pairolero P.S. Pulmonary carcinoid tumors with Cushing's syndrome: an aggressive variant or not? *Ann. Thoracic. Surg.* 2005; 79(4):1132–1136. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.07.021>

14. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90(8):4955–4962. <https://doi.org/10.1210/JC.2004-2527>.

15. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Charnot D., Ducroc X., Kessler R., Kua E., Roy C. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *RadioGraphics* 2002; 22(2):351–365. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.2.g02mr01351>

16. Granberg D., Sundin A., Janson E.T., Oberg K., Skogseid B., Westlin J.E. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2003; 59(6):793–799. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.2003.01931.x>

17. Pikunov M.Iu., Dobrova E.A., Kuznetsov N.S., Latkina N.V. [ACTH-producing neuroendocrine lung tumors]. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014; 2(2):54–58 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/sdlmpz>

18. Saqi A., Alexis D., Remotti F., Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123(3):394–404. <https://doi.org/10.1309/UKN6-PVRK-XHG4-22DA>

19. Kaufmann O., Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000; 36(5):415–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00890.x>

20. Van Boxem T.J., Golding R.P., Postmus J.E., Suteja T.G. High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 2000; 117(1):125–128. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.125>

21. [Metastatic bone lesions in malignant neoplasms. Clinical guidelines]. Moscow; 2023 (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/06/metastaticheskoe-porazhenie-kostej-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>

22. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonate in der antiosteolytischen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms [Bisphosphonates in anti-osteolytic therapy of metastasizing breast carcinoma]. *Zentralbl. Gynakol.* 1996; 118(10):582–586 (in German). PMID: 8999719.

23. Berenzon D.P., Koloskov A.V., Tarasov V.A. [Bone marrow damage in solid tumors]. *Gematologîa i transfuziologîa* 2000; (5):35–38 (in Russian).

24. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluyko S.S., Lysenko A.V. [Leukemoid reactions and erythrocytosis]. Blagoveshchensk: Zeya; 2013 (in Russian). ISBN: 5-80440-059-2.

25. Karlo C.A., Stolzmann P., Do R.K., Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion. *Insights Imaging* 2013; 4: 65–76. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0202-z>

26. Rabushka L.S., Kawashima A., Fishman E.K. Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination. *RadioGraphics* 1994; 14(2):307–332. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.2.8190956>

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Тамара Александровна Асташева, зав. клинико-диагностической лабораторией Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: astashevatomara@gmail.com

Tamara A. Astasheva, MD, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: astashevatomara@gmail.com

Марина Ивановна Соловьева, врач клинико-диагностической лаборатории Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: marina08081962@mail.ru

Marina I. Solovieva, MD, Doctor of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: marina08081962@mail.ru

Наталья Владимировна Тубольцева, врач приемного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdrazv.ru

Natalia V. Tuboltseva, MD, Doctor of Emergency Room, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdrazv.ru

Поступила 07.08.2023
Принята к печати 23.08.2023

Received August 07, 2023
Accepted August 23, 2023