

Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы)

Г.Б. Сагоян¹, Т.В. Шаманская², Д.Ю. Качанов², Т.Н. Галян³, А.В. Филин³,
М.А. Раков⁴, Е.В. Феоктистова², Ю.Н. Ликарь², С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ³ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100; ⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) — регенеративное объемное образование печени, которое может возникать как следствие реакции гепатоцитов на локальные сосудистые нарушения кровообращения и являться одним из поздних осложнений у больных, получивших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В данной статье представлено описание 2 клинических случаев развития ФНГ печени у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, выявленной на поздних сроках от окончания специфического лечения. Возможной причиной развития ФНГ печени у данных пациентов могло быть использование алкилирующих препаратов (ифосфамид, треоосульфат, бусульфат, мелфалан).

Ключевые слова: нейробластома, дети, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения, фокальная нодулярная гиперплазия печени

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Галян Т.Н., Филин А.В., Раков М.А., Феоктистова Е.В., Ликарь Ю.Н., Варфоломеева С.Р. Фокальная нодулярная гиперплазия печени как позднее осложнение, возникающее после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой (клинический случай и обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):94–102.

Focal nodular liver hyperplasia as a late complication that occurs after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with neuroblastoma (clinical case and literature review)

G.B. Sagoyan¹, T.V. Shamanskaya², D.Yu. Kachanov², T.N. Galyan³, A.V. Filin³,
M.A. Rakov⁴, E.V. Feoktistova², Yu.N. Likar², S.R. Varfolomeeva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy per., Moscow, 119991, Russia; ³Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Focal nodular hyperplasia (FNH) is a regenerative volumetric liver formation that can occur as a result of the reaction of hepatocytes to local vascular circulatory disorders and is one of the late complications in patients who received high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. This article presents a description of two clinical cases of development of liver FNH in patients with high-risk neuroblastoma identified in the late stages from the end of specific treatment. A possible reason for the development of liver FNH in these patients could be the use of alkylating drugs (ifosfamide, threosulfan, busulfan, melphalan).

Key words: neuroblastoma, children, autologous hematopoietic stem cell transplantation, late complications, focal nodular liver hyperplasia

For citation: Sagoyan G.B., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Galyan T.N., Filin A.V., Rakov M.A., Feoktistova E.V., Likar Yu.N., Varfolomeeva S.R. Focal nodular liver hyperplasia as a late complication that occurs after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with neuroblastoma (clinical case and literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):94–102.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог отделения хирургии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Т.В. Шаманская: к.м.н., ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Т.Н. Галян: к.м.н., заведующая отделением рентгенодиагностики и компьютерной томографии РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, e-mail: galmedi05@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4751-5119>, SPIN-code: 6821-5834
 А.В. Филин: д.м.н., заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
 М.А. Раков: заведующий отделением гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: drrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>
 Е.В. Феоктистова: к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 9433672@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
 Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 (Tumors of Thoracoabdominal Localization) Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research & Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

T.N. Galyan: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology and Computed Tomography Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia, e-mail: galmedi05@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4751-5119>, SPIN-code: 6821-5834

A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Head of Liver Transplant Department Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>

M.A. Rakov: Head of Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: drrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>

E.V. Feoktistova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Ultrasound Diagnostics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9433672@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radioisotope Diagnostics and Positron Emission Tomography Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, сбор данных, описание клинического случая, литературное редактирование

Т.Н. Галян, А.В. Филин: предоставление данных визуализации и их описание, предоставление литературных данных по особенностям проведения визуализации

Е.В. Феоктистова, Ю.Н. Ликарь: описание вклада визуализационных методов в диагностику заболевания, литературное редактирование

М.А. Раков: описание клинического случая

С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing an abstract

D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing

T.N. Galyan, A.V. Filin: providing imaging data and their description, review of the literature of the radiologic diagnostics

E.V. Feoktistova, Yu.N. Likar: description of the methods of radiologic diagnostics, literary editing

M.A. Rakov: description of the clinical case

S.R. Varfolomeeva: design of the article, scientific edition of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) — эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, состоящая из недифференцированных нейроэктодермальных клеток, первоначально происходящих из нервного гребешка. НБ — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, ее встречаемость составляет 8–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) в возрасте 0–14 лет [1–3].

НБ характеризуется клинической гетерогенностью: 5-летняя общая выживаемость колеблется от 95 % у пациентов группы наблюдения и не превышает 50 % у пациентов группы высокого риска [4].

Таким образом, у больных с НБ группы высокого риска результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными, в связи с чем в последние несколько десятилетий все усилия были сосредоточены на эскалации терапии. На сегодняшний день данная когор-

та пациентов получает мультимодальную терапию, включающую индукционную химиотерапию (ХТ), хирургическое лечение, высокодозную ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), терапию метайодбензилгуанидином, меченным ^{131}I (^{131}I -МЙБГ), и лучевую терапию (ЛТ) (по показаниям), а также новые биологические и иммунотерапевтические подходы, включая прием 13-цис-Ретиноевой кислоты [5].

Известно, что у пациентов с 4-й стадией заболевания при лечении стандартными дозами химиопрепаратов 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет около 10 %, но если на этапе консолидации применить высокодозную ХТ с ауто-ТГСК, 5-летняя БСВ возрастает до 30–40 % [5].

Ауто-ТГСК как один из компонентов мультимодальной терапии пациентов с НБ группы высокого риска может приводить в дальнейшем к развитию ряда поздних осложнений, в том числе к доброкачественным изменениям в паренхиме печени (фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ), аденома и др.), что для пациентов с НБ является сложной диагностической дилеммой, требующей проведения обследования для исключения рецидива основного заболевания (метастатического поражения печени) [6].

ФНГ — редкое поражение печени в педиатрической популяции, но с увеличением ожидаемой продолжительности жизни в когорте пациентов, больных ЗНО, ФНГ стала регистрироваться чаще [7]. Считается, что это гиперпластический ответ на ранее существовавшее повреждение сосудов печени [8]. ФНГ, как правило, выявляется случайно при проведении динамического контроля по данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии органов брюшной полости (ОБП) и может быть неверно истолкована как рецидив НБ с поражением печени.

В данной статье приведено описание 2 клинических случаев развития ФНГ печени у пациентов с НБ группы высокого риска, выявленной на поздних сроках от окончания специфического лечения.

Клинические наблюдения

Клинический случай № 1

Девочка В., в возрасте 19 месяцев по месту жительства на основании анамнеза (появление экхимозов в области левой орбиты, астенический синдром с 17 месяцев), данных клинического осмотра (пальпируемое образование в брюшной полости), а также инструментальных и лабораторных обследований (костномозговых пункций (КМП), УЗИ ОБП, КТ органов грудной клетки (ОГК) и ОБП, МРТ головного мозга), гистологического и цитогенетического заключения установлен клинический диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение левой орбиты, средостения, правого легкого). Амплификация гена MYCN.

С учетом возраста, стадии заболевания, наличия амплификации гена MYCN пациентка была стратифи-

цирована в группу высокого риска и получала терапию в соответствии с протоколом NB-2004.

В рамках протокола ребенку проведено 6 курсов индукционной терапии (курсы N5 — винкристин, цисплатин, этопозид; N6 — винкристин, ифосфамид, дакарбазин, доксорубицин).

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на момент постановки диагноза не выполнялась по техническим причинам, впервые выполнена после 3-го курса полихимиотерапии (ПХТ), патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлено.

После 4-го курса ПХТ проведен аферез периферических стволовых клеток крови (ПСКК) для проведения в последующем ауто-ТГСК.

После 6-го курса ПХТ выполнено хирургическое вмешательство в объеме лапаротомии, туморадреналэктомии слева.

Контрольное обследование перед ауто-ТГСК, включающее УЗИ ОБП, КТ ОГК и ОБП, МРТ головного мозга, КМП, продемонстрировало достижение очень хорошего частичного ответа в соответствии с международными критериями оценки ответа у пациентов с НБ.

В дальнейшем в возрасте 26 месяцев проведены высокодозная терапия (режим кондиционирования — треоосулфан, мелфалан) и ауто-ТГСК. В сроки, предусмотренные протоколом, выполнена дифференцировочная терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой, суммарно 9 курсов.

Контрольное обследование в возрасте 37 месяцев перед снятием с терапии показало полный ответ по основному заболеванию. В дальнейшем проводились динамическое наблюдение и обследование по месту жительства.

В возрасте 57 месяцев (через 20 мес от окончания терапии) по данным контрольной КТ ОБП, выполненной по месту жительства, в паренхиме печени выявлены множественные разнокалиберные округлые очаговые образования с четкими контурами, гиперваскулярные в артериальную фазу контрастирования и изоденсивные в нативную и венозную фазы, в связи с чем родители обратились в консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В целях исключения рецидива заболевания выполнена сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ с протоколом «однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией» (ОФЭКТ/КТ), очагов патологического накопления РФП не выявлено. Из-за отсутствия исследования до начала терапии, как было указано выше, сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ проведена только после 3-го блока ПХТ (негативна), не исключено, что опухоль могла быть изначально МЙБГ-негативна. Для проведения дифференциального диагноза между специфическим метастатическим поражением печени и доброкачественными изменениями печени у пациента после ауто-ТГСК (ФНГ, аденома и др.) выполнено дообследование: МРТ ОБП с использованием гепатотропного парамагнетика гадооксетовой кислоты (рис. 1). По результатам проведенного обследования убедительных данных за прогрессирование основного заболевания

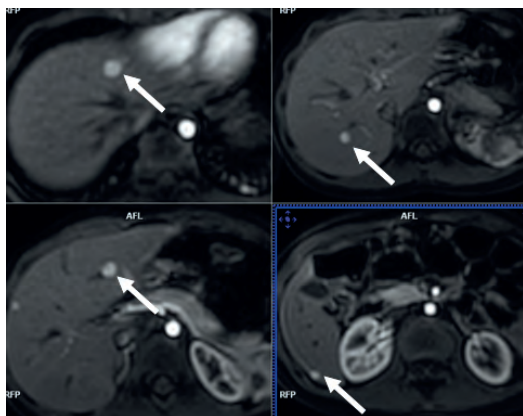


Рис. 1. МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадоксетовой кислоты. T1-взвешенные изображения, артериальная фаза, стрелками указаны очаги накопления контраста

Fig. 1. MRI of abdominal organs with contrast enhancement with gadoteric acid. T1-weighted images, arterial phase, arrows indicate foci of contrast accumulation

не получено. В биохимическом анализе крови не было отмечено повышения уровней билирубина и печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза), вирусологическое обследование исключило наличие у пациентки вирусных гепатитов.

На выполненной МРТ ОБП в паренхиме обеих долей печени определяются множественные патологические очаги округлой формы диаметром максимально до 1 см, интенсивно контрастирующиеся по всему объему во все фазы (в артериальную гиперинтенсивны по сравнению с паренхимой, в венозную и паренхиматозную — слабогиперинтенсивны, в гепатоспецифическую — изоинтенсивны), имеющие изо- и слабогиперинтенсивный сигнал на T2 и T2-fatsat, изо- и слабогипоинтенсивный сигнал на нативных T1, без признаков выраженного ограничения диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях (Diffusion-Weighted Imaging, DWI).

Выявленные изменения не трактовались как метастатические очаги, а соответствовали диагнозу ФНГ. Учитывая удовлетворительный соматический статус, отсутствие клинических жалоб, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящее время длительность наблюдения составила 48 мес от момента постановки диагноза. Сохраняется ремиссия по основному заболеванию. Со стороны выявленных очагов в печени отрицательной динамики не выявлено.

Клинический случай № 2

В консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России обратились родители девочки К., 6 лет, с клиническим диагнозом, установленным по месту жительства, «НБ малого таза справа, I-я стадия по INSS, амплификация гена MYCN, группа высокого риска», в связи с выявленным округлым образованием в печени по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) ОБП при контрольном обследовании через 33 мес от окончания специфической терапии.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 10 месяцев при плановом осмотре врача-педиатра

в поликлинике по месту жительства при пальпации живота выявлено объемное образование брюшной полости. Выполнено УЗИ ОБП, по данным которого выявлено объемное образование малого таза размерами $6,5 \times 9,0 \times 5,4$ см (объем — 164 см^3), в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства.

Проведено обследование. Определена концентрация онкомаркеров: нейронспецифическая енолаза — $38,5 \text{ нг/мл}$ (норма — до 16 нг/мл), лактатдегидрогеназа — 545 ЕД/л (норма — до 300 ЕД/л).

Выполнена МСКТ ОБП, по данным которой визуализируется объемное образование малого таза размерами $5,7 \times 5,8 \times 7$ см (объем — 120 см^3). Образование с участками некроза и обызвествления.

По данным морфологического исследования костного мозга из 4 точек атипичных клеток не выявлено.

В целях гистологической верификации диагноза выполнено оперативное вмешательство: лапаротомия, биопсия опухоли.

Послеоперационный период осложнился развитием кишечной непроходимости, по экстренным показаниям выполнена операция: релапаротомия, удаление опухоли. Вмешательство было интерпретировано как макроскопически полное удаление опухоли.

По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований (операции № 1 и 2) изменения соответствуют злокачественной опухоли нейрогенной природы — дифференцированной НБ.

Цитогенетическое исследование ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявило амплификацию гена MYCN, изменений локусов 1p, 11q не отмечено.

С учетом возраста и статуса гена MYCN пациентка была стратифицирована в группу высокого риска и получила терапию в соответствии с протоколом NB-2004.

В рамках протокола ребенку проведено 6 курсов индукционной терапии (1 курс N4 — винкристин, циклофосфамид, доксорубин; далее — N5, N6).

После 5-го курса ПХТ выполнен аферез ПСКК, после 6-го курса в возрасте 18 месяцев проведены высокодозная терапия (режим кондиционирования — бусульфан, мелфалан) и ауто-ТГСК. В посттрансплантационном периоде ребенок перенес септический шок, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*.

В дальнейшем суммарно проведены 9 курсов дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой.

Контрольное обследование перед снятием с терапии в возрасте 42 месяцев показало полный ответ по основному заболеванию. В дальнейшем проводились динамическое наблюдение и обследование по месту жительства.

В возрасте 75 месяцев (через 33 мес от окончания терапии) по данным очередного контрольного обследования в объеме КТ ОБП в артериальную фазу выявлен округлый очаг в хвостатой доле печени размерами $1,0 \times 1,3 \times 1,0$ см, интенсивно накапливающий контраст, в венозную фазу изоденсивный паренхиме печени, при этом при нативном исследовании образование не выявлялось.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ на момент постановки диагноза не выполнялась, а была проведена только после 6-го курса ПХТ, по результатам которой патологического накопления РФП не выявлено.

В целях исключения рецидива заболевания проведено обследование, включавшее выполнение сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, очагов патологического накопления РФП выявлено не было.

Ребенок консультирован врачом-детским онкологом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Так же, как и в клиническом случае № 1, для проведения дифференциального диагноза между специфическим метастатическим поражением и доброкачественными изменениями печени у пациента после ауто-ТГСК рекомендовано выполнить дообследование в объеме МРТ ОБП. По его результатам убедительных данных за прогрессирование основного заболевания не получено. Дополнительные обследования также исключили вирусологический характер повреждения паренхимы печени.

На выполненной МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадолиамид в первом сегменте печени определяется гиперваскулярное очаговое образование размером до 1 см, интенсивно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу. В позднюю паренхиматозную фазу на фоне накапливающей контрастный препарат паренхимы печени образование достоверно не определяется (рис. 2). Данные изменения соответствуют ФНГ.

Таким образом, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящее время длительность наблюдения составила 80 мес от момента постановки диагноза НБ. Сохраняется ремиссия по основному заболеванию.

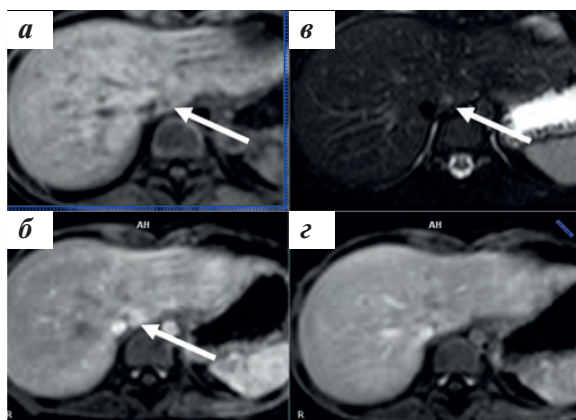


Рис. 2. МРТ ОБП с контрастным усилением препаратом гадолиамид: а, б — T1- и T2-взвешенные изображения, в первом сегменте печени участок минимально измененного MR-сигнала размером до 6 мм: пониженного (а), повышенного (б) — указаны стрелками; в — T1-взвешенное изображение, артериальная фаза, очаг в первом сегменте размером до 10 мм активно равномерно коптит контраст; г — T1-взвешенное изображение, паренхиматозная фаза, очаг не дифференцируется

Fig. 2. MRI of abdominal organs with contrast enhancement with gadolinamide: а, б — T1- and T2-weighted images, in the first segment of the liver there is a section of a minimally altered MR-signal up to 6 mm in size: reduced (а), increased (б) are indicated by arrows; в — T1-weighted image, arterial phase, the focus in the first segment up to 10 mm in size actively accumulates contrast evenly; г — T1-weighted image, parenchymal phase, the focus is not differentiated

Обсуждение

ФНГ печени рассматривается как неспецифическая гиперпластическая реакция, обусловленная аномалией сосудов печени, и не является истинным опухолевым процессом. ФНГ представляет собой хорошо отграниченное образование без капсулы, состоящее из нормальных гепатоцитов, снабженных крупными артериями и окруженных фиброзной стромой с желчными протоками. Центально расположенный звездчатый «рубец» является характерным признаком ФНГ и представлен неправильно сформированными сосудистыми структурами, включая крупные артерии в отсутствие порталных вен [9, 10].

ФНГ редко встречается у детей, заболеваемость составляет приблизительно 2,25:1 млн [7, 11]. Однако в последние десятилетия у детей после лечения ЗНО, особенно перенесших лечение по поводу НБ, ФНГ стала регистрироваться чаще [7, 12].

Этиология ФНГ неясна, а ее патогенез плохо изучен. Постулируется, что вызванные ХТ нарушения кровообращения в печени, такие как синдром синусоидальной обструкции (СОС), могут привести к развитию ФНГ [13]. СОС характеризуется обструкцией синусоидов, не связанной с тромбозом, которая может распространяться на центральные вены. Химиопрепараты, в частности алкилирующие агенты, вызывают повреждение синусоидов с последующей их обструкцией, что приводит к нарушению кровообращения в печени [14]. Другим важным этиологическим фактором рассматривается ЛТ, вовлекающая печень [10].

В литературе представлено описание как отдельных клинических случаев развития ФНГ, так и небольших серий клинических наблюдений.

Исследователи из онкологического института Гюстав Русси (Gustave Roussy Institute, Франция) на основании ретроспективного анализа 14 пациентов (9 — НБ, 3 — герминогенная опухоль, 1 — медуллобластома, 1 — саркома Юинга) за период с 1991 по 2001 г. продемонстрировали, что ежегодная частота встречаемости ФНГ у детей, ранее получавших ХТ, составляет 0,45 % [7]. Средний интервал от момента постановки диагноза ЗНО и обнаружения ФНГ составил 8,5 года (диапазон — 4–21 год).

У описанных нами больных развитие ФНГ как позднего осложнения терапии НБ отмечено в несколько более ранние сроки — через 3 и 5 лет от момента постановки диагноза [7]. Таким образом, с улучшением результатов лечения пациентов с НБ группы высокого риска при длительном динамическом наблюдении мы ожидаем увеличения числа поздних осложнений, в том числе ФНГ, что требует большей осведомленности врачей-детских онкологов, педиатров и врачей других специальностей о данной проблеме.

По данным литературы, наиболее часто ФНГ выявляется у лиц женского пола. В нашем случае обе заболевшие — девочки [7, 15].

Одним из факторов риска, предрасполагающих к развитию ФНГ, исследователи выделили приме-

нение алкилирующих агентов из-за риска развития СОС. Так, у 10 пациентов применялся бусульфан, у 9 — мелфалан и у 13 — циклофосфамид [7]. Следует отметить, что риск развития ФНГ у пациентов, получавших противоопухолевую терапию, включающую высокодозную терапию и ауто-ТГСК, выше по сравнению с группами больных, у которых ауто-ТГСК не выполнялась. Убедительные доказательства, подтверждающие данный постулат, были получены при анализе отдаленных результатов лечения пациентов с НБ группы высокого риска в рамках рандомизированного исследования NB-97 Немецкой группы по лечению НБ [16]. В рамках данного протокола пациенты рандомизировались на проведение метрономной терапии после стандартной индукционной терапии или на высокодозную терапию и последующую ауто-ТГСК (режим кондиционирования — карбоплатин, мелфалан, этопозид). Частота развития ФНГ составила 6 % и 1 % в группе высокодозной и метрономной терапии соответственно при медиане наблюдения 13 лет. В другом исследовании, оценивающем отдаленные последствия терапии НБ группы высокого риска, ФНГ была диагностирована у 3,3 % (2/61) пациентов при медиане наблюдения 5,4 года, при этом обоим пациентам проводилось облучение брюшной полости с захватом печени [17]. В ряде работ описана значительно более высокая частота встречаемости ФНГ у больных с НБ, наблюдающихся более 5 лет от момента постановки диагноза, достигающая до 15 % в подгруппах, получавших ПХТ [18].

В описанных нами 2 клинических случаях пациентам проводилась интенсивная мультимодальная терапия, включающая ауто-ТГСК. На этапе индукционной терапии использовались ифосфамид, являющийся структурным аналогом циклофосфамида (случай № 1) и циклофосфамид, ифосфамид (случай № 2). На этапе высокодозной ХТ в обоих случаях применялся мелфалан, в качестве 2-го препарата в режимах кондиционирования использовался в 1 случае треосульфан, в другом — бусульфан. Следует отметить, что ЛТ ни одному из описанных нами больных не проводилась.

Клиническая картина у пациентов с ФНГ характеризуется бессимптомным течением, чаще всего обнаруживается случайно. В 30 % случаев больные жалуются на боли в животе [10].

В описанных нами клинических случаях изменения печени были выявлены случайно при проведении динамического обследования по поводу НБ.

К визуализационным методам обследования при ФНГ относятся УЗИ, КТ, МРТ ОБП. Признаки, выявляемые при различных неинвазивных методах исследования, определяются особенностями строения и кровоснабжения опухоли. Современные диагностические возможности в большинстве наблюдений позволяют установить верный диагноз и дифференцировать ФНГ и другие гиперваскулярные опухоли (гепатоцеллюлярный рак, аденома, метастазы).

Эхогенность ФНГ и центрального рубца варьирует и может вызывать затруднения при УЗИ. Иногда ФНГ может легко визуализироваться в виде четко отграниченного изоэхогенного образования на фоне неизменной паренхимы печени. Образование может иметь центральный рубец и оттеснять прилегающие сосуды при доплеровском сканировании.

При осмотре в режиме серой шкалы ФНГ не имеет специфических характеристик, однако следует остановиться на некоторых особенностях визуализации этого образования. Как правило, границы его четко очерчены и более 60 % очагов имеют гипоехогенный характер по сравнению с незатронутой паренхимой печени, но могут встречаться также изоэхогенные или слегка гиперэхогенные очаги. Следует подчеркнуть, что оценка степени эхогенности зависит от состояния окружающей паренхимы, и при ее изменениях по типу стеатоза или фиброза очаг ФНГ будет выглядеть более гипоехогенным. В случае изоэхогенного образования наличие патологического очага можно заподозрить при смещении и деформации окружающих его структур, чаще всего по изменению сосудистого рисунка печени. Компрессионный эффект массивного очага ФНГ также может быть выражен в появлении гипоехогенного гало по периферии. Безусловно, важным признаком принято считать наличие «центрального рубца», в котором проходит питающая артерия, но, судя по последним литературным данным, обнаружить его удается не более чем в 20 % наблюдений в виде центрально или периферически расположенной отграниченной зоны измененной повышенной или пониженной эхогенности [19].

Режим цветового доплера может картировать множественные артерии, радиально расходящиеся в виде «спиц колеса» или «ветвей дерева» от центрального питающего сосуда. Диастолическая составляющая внутриочагового артериального кровотока хорошо выражена, индекс резистентности, как правило, не превышает 0,5, что свидетельствует о доброкачественном характере образования.

Центральную питающую артерию удастся визуализировать в 75 % случаев в виде aberrантного извитого сосуда, отходящего от одной из сегментарных ветвей собственной печеночной артерии.

Необходимо подчеркнуть, что диагностическая значимость стандартного УЗИ при ФНГ лимитирована и не может служить достоверным обоснованием окончательного диагноза.

Существенно повысить диагностическую значимость сонографии при ФНГ может исследование с внутривенным контрастным усилением. В артериальную фазу можно наблюдать центрифугальный характер контрастирования. Однако необходимо отметить, что подобный паттерн заполнения контрастом присущ очагам диаметром до 30 мм и может отсутствовать при образованиях большого диаметра. Контрастирование питающей артерии и ее радиально расположенных ветвей наблюдается, по данным

ряда авторов, соответственно в 20 % и 40–90 %, причем независимо от объема поражения. В портальную и позднюю венозную фазы ФНГ изо- или немного гиперконтрастна интактной паренхиме, при том, что зона центрального рубца в эти фазы имеет гипоконтрастный характер в 20–30 % случаев.

Чувствительность и специфичность УЗИ с контрастным усилением составляют 83 % и 98 % соответственно, что позволяет использовать этот метод как при установлении первичного диагноза, так и в процессе динамического наблюдения [20, 21].

Для диагностики ФНГ необходимо использование КТ ОБП с многофазным сканированием, включающим бесконтрастное исследование, артериальную фазу (задержка 25–35 с), портальную венозную фазу (задержка 60–70 с), отсроченную фазу (задержка 5–10 мин). На бесконтрастной серии изображений образование обычно имеет гипо- или изоинтенсивную плотность. Гиподенсивный центральный рубец встречается в 60 % случаев образований с размерами более > 3 см в диаметре. ФНГ характеризуется выраженным артериальным контрастным усилением, за исключением зоны центрального рубца, сохраняющей гиподенсивную плотность. В портальной венозной фазе образование становится гипо-/изоинтенсивным по отношению к паренхиме печени. Фиброзный рубец демонстрирует отсроченное накопление контраста в 80 % случаев [22].

МРТ считается лучшим неинвазивным методом диагностики ФНГ в настоящее время, чувствительность и специфичность которого составляют 70 % и 98 % соответственно [23]. На T1-взвешенных изо-

бражениях ФНГ имеет изо- или умеренно гипоинтенсивный сигнал и гипоинтенсивный центральный рубец в 50–75 % наблюдений. На T2-взвешенных изображениях ФНГ изо- или несколько гиперинтенсивна, а центральный рубец – гиперинтенсивен [24]. При контрастном исследовании с использованием гепатоспецифического контрастного вещества гадоксетовой кислоты отмечается раннее артериальное контрастное усиление, сохраняющееся в отсроченных фазах в большей степени, чем неизменная паренхима печени, за счет присутствия нормальных гепатоцитов и атипичных желчных канальцев [25].

Однако необходимо учитывать ограниченную доступность выполнения МРТ ОБП с использованием гепатоспецифического контрастного вещества гадоксетовой кислоты на территории России и наличие строгих показаний для использования в детской практике.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, широко используется для определения распространенности процесса у пациентов с НБ [26, 27]. К сожалению, физиологическое накопление РФП в печени затрудняет возможность подтвердить или опровергнуть наличие метастатического поражения печени у больных с НБ [28]. Безусловно, наличие высокоинтенсивного диффузного или хорошо определяемого очагового накопления ^{123}I -МЙБГ в печени на планарных сцинтиграммах и/или ОФЭКТ/КТ свидетельствует о метастатическом поражении (рис. 3). Однако в тех случаях, когда размер определяемого очага в печени по данным КТ или МРТ не превышает 1–1,5 см, подтвердить его

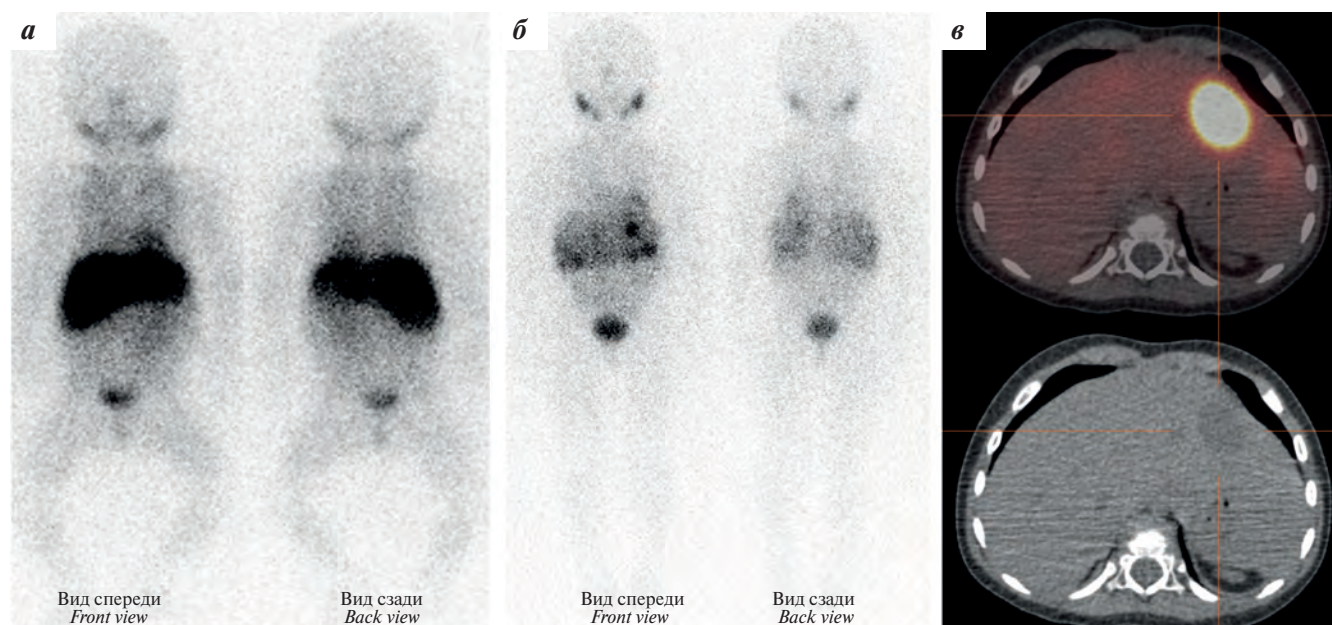


Рис. 3. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ: а, б – планарные сцинтиграммы; в – ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения и КТ. а – выраженное, диффузное накопление в печени соответствует mts поражению; б, в – очаговое накопление в печени соответствует mts поражению и в этом случае хорошо визуализируется как на планарных сцинтиграммах (б), так и на ОФЭКТ/КТ-совмещенных изображениях (в), и соответствует накоплению РФП в гиподенсивном очаге левой доли печени по данным КТ

Fig. 3. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG: а, б – planar scintigrams; в – SPECT/CT-combined images and CT. а – pronounced, diffuse accumulation in the liver corresponds to mts lesion; б, в – focal accumulation in the liver corresponds to mts lesion and in this case it is well visualized both on planar scintigrams (б) and on SPECT/CT-combined images (в), and corresponds to the accumulation of the radiopharmaceutical

метастатическую природу с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ практически невозможно. Выполнение протокола ОФЭКТ/КТ также не будет иметь большого значения по той причине, что накопление ^{123}I -МЙБГ в печени на ОФЭКТ/КТ-изображениях в норме определяется как диффузно-неравномерное с более выраженным накоплением в левой доле (рис. 4) [29]. Дополнительно, наличие ложноположительного результата (пусть и в единичном случае), вызванного неспецифическим накоплением ^{123}I -МЙБГ при ФНГ печени, не повышает диагностическую значимость метода в оценке специфического поражения печени [30]. Поэтому для подтверждения/исключения метастатического поражения печени у пациентов с НБ в тех случаях, когда остаются сомнения после сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, необходима корреляция с другими методами исследования.

Благоприятное течение ФНГ, низкий риск осложнений, отсутствие предрасположенности к малигнизации определяют консервативную тактику ведения пациентов. К показаниям для проведения операции можно отнести выраженные симптомы (боль), рост образования и большие его размеры, а также сомнительные данные лучевых методов диагностики и биопсии, т. е. наличие факторов, при которых нель-

зя уверенно исключить злокачественный характер образования печени [10].

В представленных нами клинических случаях не были отмечены появление клинической симптоматики и рост образований при динамическом наблюдении.

Выводы

Таким образом, описанные клинические случаи демонстрируют достаточно редкое позднее осложнение при комплексной терапии НБ группы высокого риска, проявляющееся развитием ФНГ.

Выявление очаговых изменений в печени у пациентов, перенесших терапию по поводу НБ, диктует необходимость проведения дифференциального диагноза для исключения прогрессии/рецидива заболевания. УЗИ и МРТ ОБП являются визуализационными методами выбора при диагностике ФНГ и динамическом наблюдении за изменениями в печени.

Биопсия показана при сложностях в постановке диагноза.

Тактика ведения пациентов с отсутствием симптомов — динамическое наблюдение. Хирургическое лечение показано при прогрессии заболевания или появлении клинической симптоматики.

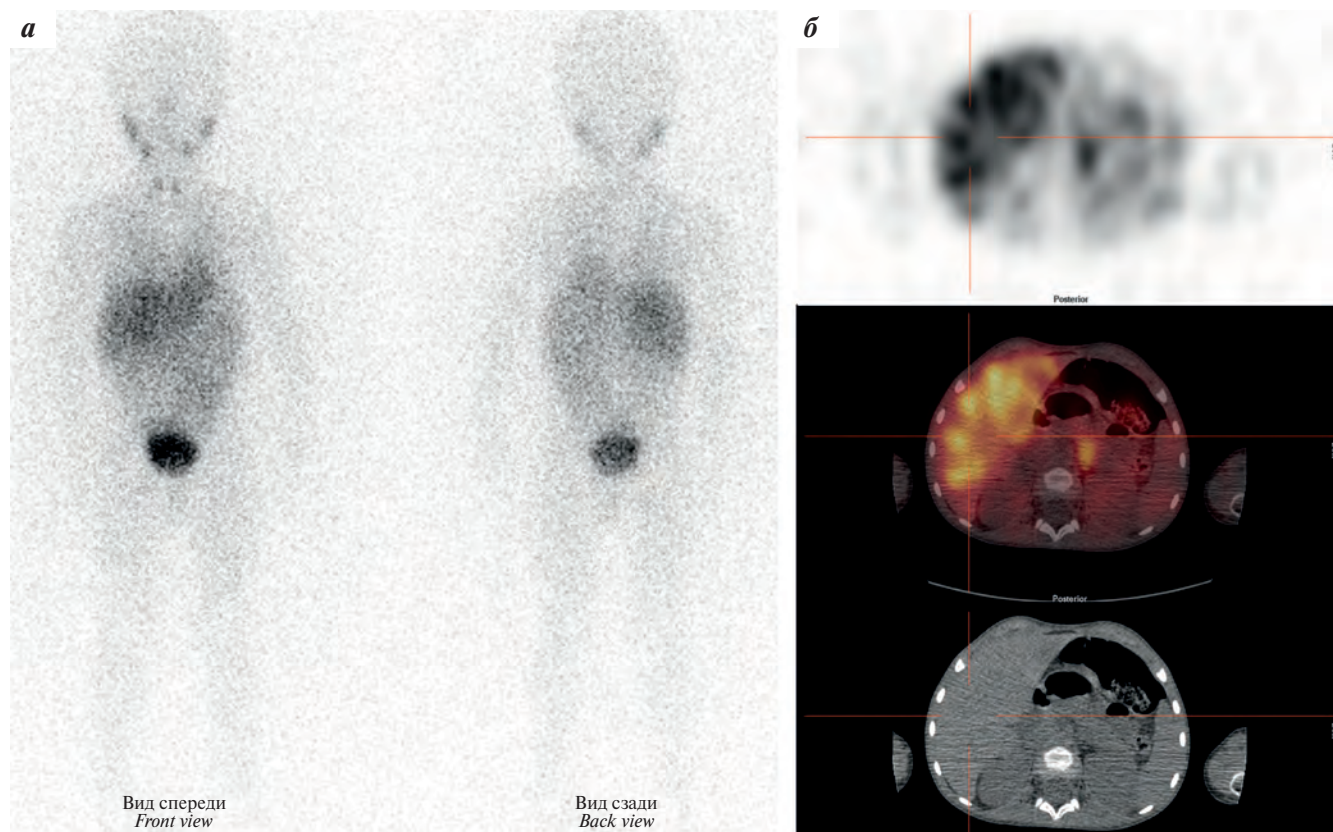


Рис. 4. Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ: а — планарные сцинтиграммы, визуализируется физиологическое распределение РФП, включая равномерное физиологически повышенное накопление в печени; б — ОФЭКТ/КТ-совмещенные изображения, визуализируется диффузно-неравномерное, физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в печени

Fig. 4. Scintigraphy with ^{123}I -MIBG: а — planar scintigrams, the physiological distribution of the radiopharmaceutical is visualized, including uniform physiologically increased accumulation in the liver; б — SPECT/CT-combined images, in the liver is visualized diffuse-uneven, physiological accumulation of ^{123}I -MIBG

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362(23):2202–11. doi: 10.1056/NEJMra0804577.
- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L. Jr, Bunin G.R., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, MD, 1999. Pp. 65–72.
- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2081–91. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.008.
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., Weiss W.A. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., Swift P., Shimada H., Black C.T., Brodeur G.M., Gerbing R.B., Reynolds C.P. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165–73. doi: 10.1056/NEJM199910143411601.
- Laino M.E., Monti S., Klimstra D.S., Tang L.H., Mannelli L. Treatment-related Focal Nodular Hyperplasia Mimicking Liver Metastases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(2):138–9. doi: 10.1097/MPH.00000000000001362.
- Bouyn C.I., Leclerc J., Raimondo G., Le Pointe H.D., Couanet D., Valteau-Couanet D., Hartmann O. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97:3107–13. doi: 10.1002/cncr.11452.
- Kumagai H., Masuda T., Oikawa H., Endo K., Takano T. Focal nodular hyperplasia of the liver: direct evidence of circulatory disturbances. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1344–7. PMID: 11129233.
- International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983–93. PMID: 7657307.
- Franchi-Abella S., Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013:215064. doi: 10.1155/2013/215064.
- Stocker J.T., Kamal G.I. Focal nodular hyperplasia of the liver: a study of 21 pediatric cases. *Cancer* 1981;48(2):336–45. PMID: 7237404.
- Pillon M., Carucci N.S., Mainardi C., Carraro E., Zuliani M., Chemello L., Calore E., Tumino M., Varotto S., Toffolutti T., Destro R., Gazzola M. V., Alaggio R., Basso G., Messina C. Focal nodular hyperplasia of the liver: an emerging complication of hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(3):414–9. doi: 10.1038/bmt.2014.276.
- Joyner B.L., Goyal R.K., Newman B., Levin T.L. Focal nodular hyperplasia of the liver: a sequela of tumor therapy. *Pediatr Radiol* 2005;35(12):1234–9. doi: 10.1007/s00247-005-1558-8.
- Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):332–46. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
- Masetti R., Colecchia A., Rondelli R., Martoni A., Vendemini F., Biagi C., Prete A., Festi D., Lima M., Pession A. Benign hepatic nodular lesions after treatment for childhood cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(2):151–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e31826f7660.
- Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., Simon T. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018;119(3):282–90. doi: 10.1038/s41416-018-0169-8.
- Elzembely M.M., Dahlberg A.E., Pinto N., Leger K.J., Chow E.J., Park J.R., Carpenter P.A., Baker K.S. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(1):e27421. doi: 10.1002/pbc.27421.
- Benz-Bohm G., Hero B., Gossmann A., Simon T., Körber F., Berthold F. Focal nodular hyperplasia of the liver in long-term survivors of neuroblastoma: how much diagnostic imaging is necessary? *Eur J Radiol* 2010;74(3):e1–5. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.011.
- Bartolotta T.V., Midiri M., Scialpi M., Sciarrino E., Galia M., Lagalla R. Focal nodular hyperplasia in normal and fatty liver: a qualitative and quantitative evaluation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14:583–91. doi: 10.1007/s00330-003-2089-z.
- Wang W., Chen L.D., Lu M.D., Liu G.J., Shen S.L., Xu Z.F., Xie X.Y., Wang Y., Zhou L.Y. Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013;23(9):2546–54. doi: 10.1007/s00330-013-2849-3.
- Dill-Mackay M.J., Burns P.N., Khalili K., Wilson S.R. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002;222: 1:95–102. doi: 10.1148/radiol.2221010092.
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Focal liver lesions, detection, characterization, ablation. Springer Verlag, 2005. ISBN: 3540644644.
- Li A.-J., Zhou W.P., Wu M.C. Diagnosis and treatment of hepatic focal nodular hyperplasia: report of 114 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi (Chinese J Surg)* 2006;44(5):321–3. PMID: 16635391.
- Mortele K.J., Praet M., Van Vlierberghe H., Kunnen M., Ros P.R. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2000;175(3):687–92. doi: 10.2214/ajr.175.3.1750687.
- Seale M.K., Catalano O.A., Saini S., Hahn P.F., Sahani D.V. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America* 2009;29(6):1725–48. doi: 10.1148/rg.296095515.
- Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016;36(1):258–78. doi: 10.1148/rg.2016150099.
- Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C., Heiba S., Serafini A., Tumeh S., Khutoryansky N., Jacobson A.F. (123) I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):784–90. doi: 10.1002/pbc.21932.
- Nakajo M., Shapiro B., Copp J., Kalff V., Gross M.D., Sisson J.C., Beierwaltes W.H. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med* 1983;24(8):672–82. PMID: 6135764.
- Jacobsson H., Hellström P.M., Kogner P., Larsson S.A. Different concentrations of I-123 MIBG and In-111 pentetate in the two main liver lobes in children: persisting regional functional differences after birth? *Clin Nucl Med* 2007;32(1):24–8. doi: 10.1097/01.rlu.0000249592.95945.e4.
- Kulatunge C.R., Son H. False-positive 123I-MIBG scintigraphy due to multiple focal nodular hyperplasia. *Clin Nucl Med* 2013;38(12):976–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000000234.

Статья поступила в редакцию: 25.03.2019. Принята в печать: 10.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 25.03.2019. Accepted for publication: 10.04.2019.