

Онкогенная остеомаляция/фосфатурическая мезенхимальная опухоль: клиническое наблюдение и обзор литературы

И.В. Булычева¹, С.С. Родионова², В.Ю. Карпенко², А.Ф. Колондаев², Е.В. Козлова¹, Ю.Е. Буклемишев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299 Москва, ул. Приорова, 10

Контакты: Ирина Владиславовна Булычева irena@boulytcheva.com

Фосфатурическая мезенхимальная опухоль, индуцирующая развитие фосфопенической остеомаляции, проявляется деформациями и многочисленными переломами костей скелета, что снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидности. Недостаточная осведомленность врачей об этой патологии и отсутствие симптомов, позволяющих ее выявить, являются причинами поздней диагностики заболевания даже при использовании современных высокотехнологических методов обследования. Оптимальным лечением фосфатурических мезенхимальных опухолей является их радикальное иссечение. Однако тесная связь данного новообразования с окружающими тканями и во многих случаях отсутствие капсулы или склероза (при локализации в костях) усложняют выполнение операции, что объясняет высокую склонность опухоли к рецидиву. Особые трудности при радикальном удалении фосфатурических мезенхимальных опухолей возникают при их локализации в сложных анатомических областях нижних конечностей. Характерен длительный промежуток времени между первыми клиническими проявлениями заболевания, постановкой диагноза и началом лечения (иногда он составляет несколько лет). Для уточнения диагноза и визуализации деталей фосфатурической мезенхимальной опухоли необходима магнитно-резонансная томография. Этот метод позволяет исследовать связь опухоли с прилегающими тканями, а также выявить наличие капсулы. Магнитно-резонансная терапия также помогает точно определить зону хирургического вмешательства. Радикальное удаление опухоли приводит к нормализации биохимических показателей крови и мочи в течение нескольких недель. Восстановление плотности костной ткани и мышечной функции происходит в течение 3–6 мес после операции.

Ключевые слова: онкогенная остеомаляция, остеопороз, фосфатурическая мезенхимальная опухоль

Для цитирования: Булычева И.В., Родионова С.С., Карпенко В.Ю. и др. Онкогенная остеомаляция/фосфатурическая мезенхимальная опухоль: клиническое наблюдение и обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(1):48–54. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-1-48-54.

ONCOGENIC OSTEOMALACIA/PHOSPHATURIC MESENCHYMAL TUMOR: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

I.V. Bulycheva¹, S.S. Rodionova², V.Yu. Karpenko², A.F. Kolondaev², E.V. Kozlova¹, Yu.E. Buklemishev²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 10 Priorov St., Moscow 127299, Russia

Contacts: Irina Vladislavovna Bulycheva irena@boulytcheva.com

Phosphaturic mesenchymal tumor inducing development of phosphopenic osteomalacia is manifested as deformations and multiple fractures of the bones which decreases patients' quality of life and leads to disability. Insufficient awareness about this pathology among doctors and absence of symptoms allowing its diagnosis cause late diagnosis of the disease despite application of up-to-date high-tech diagnostic methods. The optimal treatment of phosphaturic mesenchymal tumors is radical resection. However, strong connection of the tumor with the surrounding tissues and, in many cases, absence of a capsule or sclerosis (if located in the bones) complicate surgery leading to high recurrence rate. Radical resection of phosphaturic mesenchymal tumors is especially complicated in cases of localization in complex anatomical areas of the lower limbs.

The disease is characterized by long timespan between first clinical signs, diagnosis, and start of treatment (sometimes, several years). Diagnosis confirmation and visualization of the details of phosphaturic mesenchymal tumor requires magnetic resonance imaging. This method allows to examine connection between the tumor and surrounding

tissues and the presence of a capsule. Magnetic resonance imaging also allows to accurately determine the area of surgical intervention. Radical tumor resection leads to normalization of blood and urine biochemistry in the span of several weeks. Restoration of bone density and muscle function requires 3–6 months after the operation.

Key words: oncogenic osteomalacia, osteoporosis, phosphaturic mesenchymal tumor

For citation: Bulychева I.V., Rodionova S.S., Karpenko V.Yu. et al. Oncogenic osteomalacia/phosphaturic mesenchymal tumor: clinical case and literature review. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(1):48–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-1-48-54.

Введение

Наиболее частой причиной паранеопластического синдрома, индуцированной опухолью остеомалиции является фосфатурическая мезенхимальная опухоль (ФМО), которую практически невозможно клинически визуализировать. Более того, в ряде случаев ее трудно выявить даже при использовании современных высокотехнологичных методов обследования. Это увеличивает продолжительность течения заболевания и приводит к развитию тяжелых осложнений до подтверждения диагноза и начала целенаправленного лечения.

Первое описание индуцированной, или опухолевой, остеомалиции принадлежит R.A. McCance, который в 1947 г. удалил у 15-летней пациентки, страдавшей в течение 2 лет скелетными деформациями и болями в костях и мышцах, васкуляризированный фрагмент бедренной кости с гигантскими клетками [1]. Некоторое время спустя у больной исчезли признаки деформации скелета. На момент публикации своего наблюдения автор не обуславливал развитие остеомалиции наличием опухоли. Впервые о взаимосвязи клинических симптомов, изменений в костях и опухоли сообщили в 1957 г. A. Prader и соавт. на примере гигантоклеточной гранулемы в ребре [2]. В последующем было представлено много описаний схожих состояний. Как правило, во всех публикациях упоминались мезенхимальная природа новообразований костной ткани и выраженный сосудистый компонент в структуре опухоли. В настоящее время развитие заболевания связывают с метаболизмом фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [3–5].

Общая характеристика онкогенной остеомалиции

Онкогенная остеомалиция является приобретенным паранеопластическим синдромом, связанным с повышенной потерей фосфора почками, что индуцировано мутацией FGF23. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль образует в большом количестве FGF23 и фосфатурический гормон, в норме синтезирующийся в костной ткани и регулирующий в физиологических условиях метаболизм фосфатов, но вызывающий развитие ряда патологических изменений в органах, включая остеомалицию (в случае его гиперпродукции). Избыточное образование FGF23

сопровождается нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных отделах почечных канальцев, тормозит синтез 1 α -гидроксилазы в почках, вызывает снижение образования D-гормона и активацию распада последнего за счет 24-гидроксилирования, что приводит к развитию гипофосфатемической остеомалиции. Нарушение минерализации костной ткани сопровождается мышечной слабостью, множественными переломами и деформациями костей.

Остеомалиция, или метаболический процесс неадекватной минерализации остеоида в зрелой кости, может быть вызвана различными причинами. Ее вызывают гипофосфатемический рахит (в том числе X-зависимый) и хроническая почечная недостаточность [6, 7]. Наиболее редко встречается онкогенная остеомалиция (МФО). Удаление опухоли приводит к исчезновению симптомов заболевания. В настоящее время описано более 1000 случаев онкогенной остеомалиции.

Индуцированная остеомалиция в равной степени поражает мужчин и женщин среднего возраста. Наиболее характерным симптомом данной патологии является боль. При длительном течении без адекватного лечения возникают переломы костей различной локализации. По данным лабораторных исследований отмечаются нормальные показатели или незначительное снижение уровня кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, уменьшение содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке, выраженная гипофосфатемия, повышение уровня фосфора в моче. Заместительная терапия витамином D не дает эффекта. Уровень паратиреоидного гормона может быть минимально изменен. Во многих случаях остеомалиция выявляется раньше, чем опухолевый очаг. Ее коррекция с помощью применения препаратов фосфора нормализует гипофосфатемию и улучшает состояние пациентов, однако удаление опухоли при лечении ФМО является обязательным. Нерадикальное удаление опухолевого узла, как правило, приводит к повторному развитию симптомов.

Ниже представлен клинический случай, демонстрирующий сложность диагностики ФМО, локализованной в мягких тканях нижней конечности, а также эффективность хирургического лечения. Как правило, от начала клинических проявлений заболевания до постановки диагноза ФМО проходит несколько лет.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 32 лет, предъявляла жалобы на боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, тазобедренных суставах, правой голени, общую слабость, снижение роста, деформацию костей скелета. При передвижении она нуждалась в дополнительной опоре (ходунках).

Анамнез. Боль, первоначально возникшая в спине, появилась за 13 лет до обращения в Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава России. Тогда же пациентка отметила нарастающую слабость, затруднение при ходьбе. Диагноз поставлен не был. Больная наблюдалась у невролога. Спустя 3 года в ходе рентгенографии позвоночника выявлены множественные деформации тел позвонков. Состояние расценено как остеопороз, осложненный переломами. Последующие 10 лет периодически, без определенной схемы, пациентка получала препараты кальция, альфакальцидол, бисфосфонаты, витамин D₃. На фоне терапии отмечала эпизоды частичного регресса болевого синдрома и слабости в нижних конечностях, хотя продолжалось снижение роста и увеличивалась деформация грудной клетки. К 2019 г. рост снизился на 19 см, развилась выраженная кифотическая деформация грудного отдела позвоночника. Из-за боли в костях и мышечной слабости пациентка могла передвигаться только с помощью ходунков.

По данным биохимического анализа крови и мочи отмечено повышение уровня паратгормона крови (205 нг/мл

при норме до 88 нг/мл), умеренные гиперкальциемия (2,7 ммоль/л) и повышение активности щелочной фосфатазы (179 Ед/л при норме до 150 Ед/л), резкое снижение уровня фосфора в крови (0,32 ммоль/л) и индекса реабсорбции фосфатов (43 %). Выраженная фосфонения в сочетании с множественными деформациями и переломами костей стала основанием для постановки диагноза «фосфоненическая остеомалация, осложненная множественными переломами костей, третичный гиперпаратиреоз». Поскольку симптомы заболевания появились во взрослом состоянии, прежде всего требовалось исключить связь фосфоненической остеомалации с ФМО. Данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc-тектротидом подтвердили наличие FGF23-секретирующего образования в области верхней трети правой голени (рис. 1).

Для оценки взаимоотношения опухоли и окружающих тканей выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ). Выявлено, что ФМО размерами 104 × 43 × 35 мм располагалась в межберцовом пространстве проксимального отдела голени и заднем фасциальном футляре. Несмотря на то, что большая часть опухоли покрыта капсулой, в проксимальном отделе ее задняя и медиальная поверхности местами были неровными и не имели капсулы, что характерно для инфильтративного роста. На значительном протяжении она оказалась плотно спаяна с берцовыми костями и контактировала с сосудисто-нервными структурами голени (рис. 2).

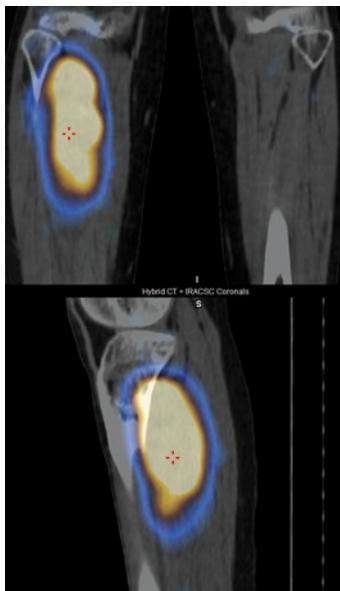


Рис. 1. Отчетливая визуализация опухоли голени на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc-тектротидом

Fig. 1. Distinct visualization of a calf tumor in single-photon emission computed tomography combined with computed tomography with ^{99m}Tc-technetium

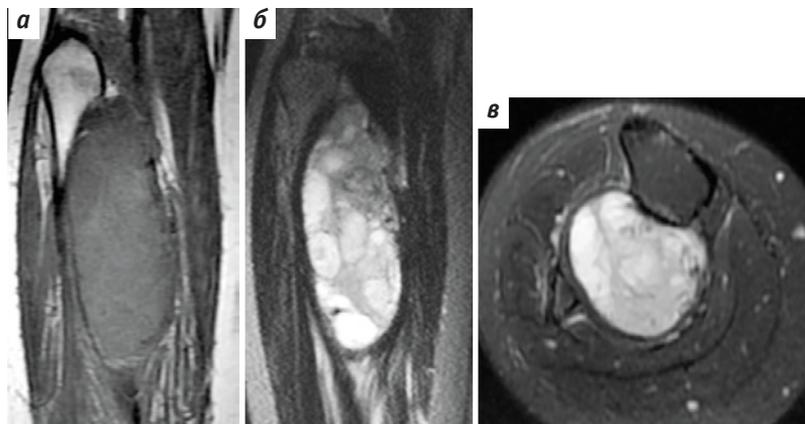


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль голени: а – коронарная проекция (T1W). Отмечаются плотный контакт опухоли с малоберцовой костью, неровный край и отсутствие капсулы в проксимальном отделе по медиальной поверхности; б – сагиттальная проекция (T2W FS). По задней поверхности в проксимальном отделе капсула опухоли не визуализируется, край неровный; в – аксиальная проекция (STIR). Наблюдается плотный контакт опухоли с большеберцовой костью и прилегание к сосудисто-нервным структурам голени

Fig. 2. Magnetic resonance imaging. Phosphaturic mesenchymal tumor of the calf: а – coronal projection (T1W). A close contact between the tumor and the fibula, irregular margin and absence of a capsule are visible in the proximal part of the medial surface; б – sagittal projection (T2W FS). On the posterior surface tumor capsule is not visualized, irregular margin; в – axial projection (STIR). Close contact between the tumor and the tibia, closeness to the vascular and neural structures of the calf are visualized

С учетом данных МРТ и склонности ФМО к рецидивам при нарушении абластичности удаление опухоли проводилось в отделении онкоортопедии опытным хирургом. В ходе операции выявлено, что ФМО на значительном протяжении интимно прилежит к проксимальным отделам берцовых костей. Задний большеберцовый сосудисто-нервный пучок, смещенный опухолью, оказался интактен и был мобилизован, тогда как передние большеберцовые и малоберцовые сосуды были тесно связаны с ней, что потребовало их перевязки и пересечения вне опухоли. Для удаления ФМО в пределах здоровых тканей en-bloc выполнена сегментарная резекция малоберцовой и краевая резекция большеберцовой костей в зоне плотного контакта с опухолью. Также на ней оставлена часть прилежащих к капсуле мышц. Завершена операция электрокоагуляцией ложа опухоли. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

Морфологическое исследование

Морфологическое исследование при опухолевой остеомалиции разнообразно [8]. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль встречается крайне редко. Как правило, заболевание диагностируется как мезенхимальная опухоль иной природы: остеосаркома, гемангиоэпителиома, гигантоклеточная опухоль или другие первичные костные опухоли. К морфологическим особенностям ФМО относятся различная клеточность, миксоматоз матрикса, веретеновидный клеточный компонент, грубодисперсный кальциноз, жировые включения, сосудистые фокусы гемангиоэпителиального строения, микрокисты, кровоизлияния, группы гигантских остеокластов, нечеткий ободок оссификации по периферии; возможен матрикс типа остеоида (рис. 3–8) [8]. Подтверждение экспрессии FGF23 клетками опухоли крайне важно, так как этот белок играет ключевую роль в вымывании фосфора почками и развитии остеомалиции, которая является ведущим симптомом заболевания.

Для понимания патогенеза опухолевой остеомалиции очень важны описания случаев, для которых характерны морфологическая картина идентичных изменений в опухоли и отсутствие признаков остеомалиции или фосфатурии. По-видимому, не все детали патогенеза ФМО известны. Накапливаемый клинический материал, безусловно, поможет прояснить этот вопрос [9, 10].

Необходимо уточнить, что ФМО иногда проявляет себя как злокачественная саркома. Как правило, при доброкачественном процессе клетки опухоли имеют слегка вытянутую форму, могут быть звездчатыми или овоидными. При этом все клеточные элементы обладают однотипными мелкими ядрами без выраженных ядрышек или признаков цитологической атипии. По мере нарастания клеточности, изменения

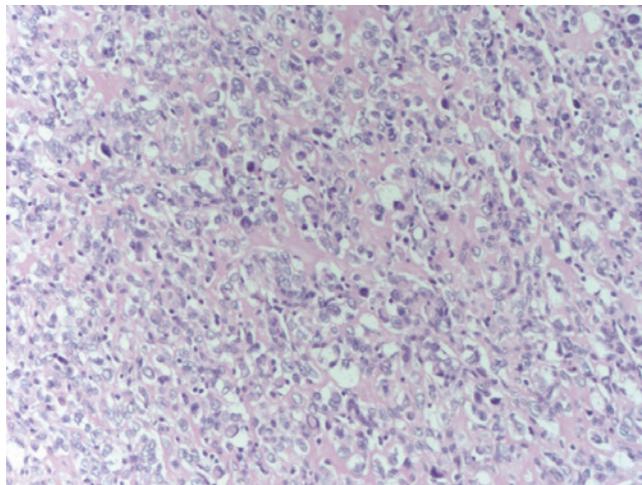


Рис. 3. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. Высокая клеточность, наличие округлых клеток с крупными разнокалиберными полигональными ядрами, гомогенного эозинофильного межклеточного вещества, единичных митозов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Phosphaturic mesenchymal tumor. Histological specimen. High cellularity, presence of rounded cells with large heterogenous polygonal nuclei, homogenous eosinophilic interstitium, individual mitoses. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

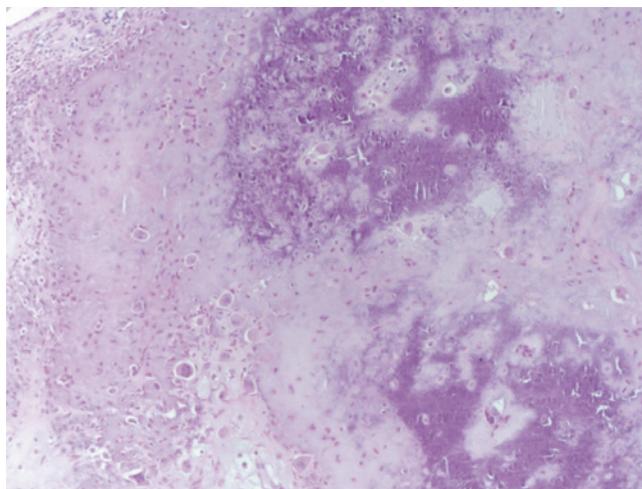


Рис. 4. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. Малая клеточность, редко расположенные в хондроидном матриксе овоидные однотипные клетки, грубодисперсное отложение кальция с фестончатыми краями, отдельные хондроидные лакунарные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 4. Phosphaturic mesenchymal tumor. Microsection. Low cellularity, widely-spaced ovoid uniform cells in chondroid matrix, coarsely dispersed calcium deposits with scalloped margins, solitary chondroid lacunar structures. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

ядерно-цитоплазматического соотношения и митотической активности ($<1/10$ при $\times 400$), полиморфизма ядер и гиперхромии опухоль приобретает морфологические особенности недифференцированной веретеноклеточной саркомы.

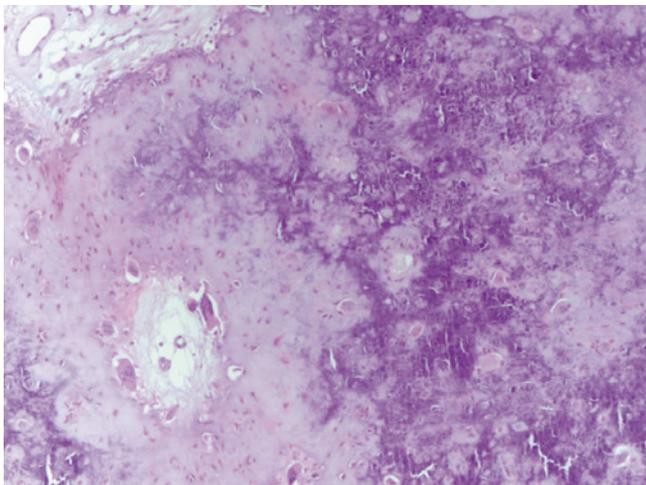


Рис. 5. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. Грубодисперсный кальциноз при опухолевой остеомалиции. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 5. Phosphaturic mesenchymal tumor. Microsection. Coarsely dispersed calcinosis in tumor osteomalacia. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

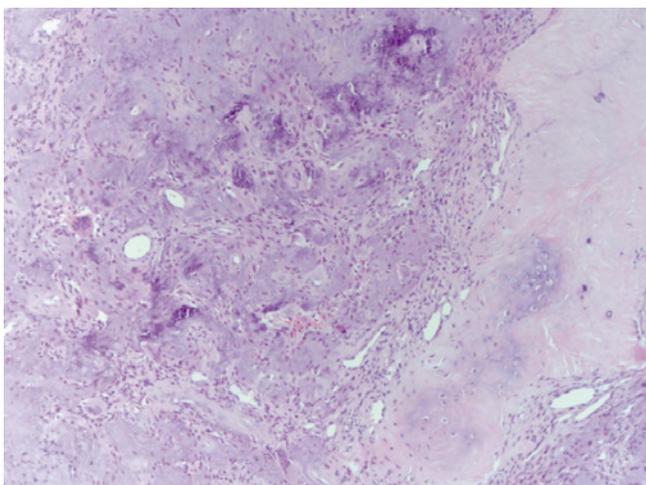


Рис. 6. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. Мало клеточность стромы, пылевидный дисперсный кальциноз, единичные остеокласты, гомогенный хондронидный матрикс, характерные сосудистые структуры. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 6. Phosphaturic mesenchymal tumor. Histological specimen. Low stromal cellularity, dust-like disperse calcinosis, individual osteoclasts, homogenous chondroid matrix, distinctive vascular structures. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

Матрикс при ФМО имеет особенности. В типичных случаях это миксоидный или хондроидный эозинофильный субстрат, который подвергается гиалинозу с шероховатым кальцинозом, что является важным диагностическим критерием. Микрокисты при данной патологии также имеют характерные особенности. Иногда они представляют собой щели или структуры типа аневризмальной кисты с костеобразованием,

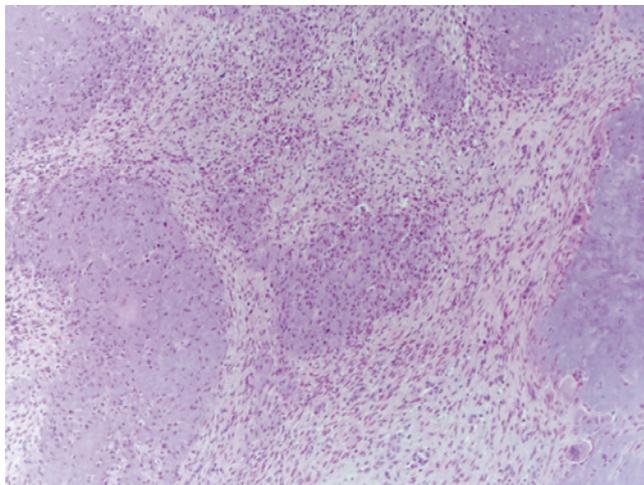


Рис. 7. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. Мелкие веретеновидные клетки без выраженных морфологических особенностей, миксоидный или хондроидный матрикс, единичные остеокласты. Микронпрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 7. Phosphaturic mesenchymal tumor. Histological specimen. Small spindle-like cells without distinct morphological characteristics, myxoid and chondroid matrix, rare osteoclasts. Microsection. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

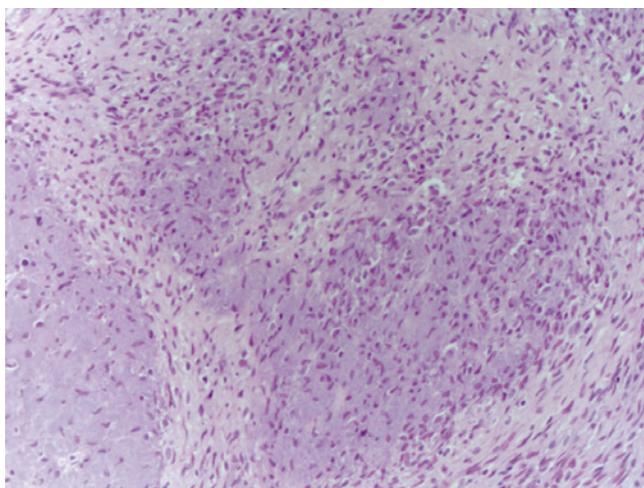


Рис. 8. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Гистологический препарат. При большем увеличении не удастся установить особенности строения клеток, они мелкие, овоидные или вытянутые, свободно располагаются в матриксе. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 8. Phosphaturic mesenchymal tumor. Histological specimen. Higher magnification does not allow to distinguish cell characteristics: cells are small, ovoid, and elongated, dispersed throughout the matrix. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

иногда — сосудистые полости. Продукция остеоида правомерна и не должна смущать патолога, поскольку окружающие клетки и структуры имеют признаки, характерные для доброкачественных опухолей. К морфологическим особенностям строения ФМО относятся также наличие гигантских клеток и сосудистых

структур [11, 12]. Опухолевая остеомалиция, ассоциированная с нейрофиброматозом 1-го типа, синдромом МакКьюна–Олбрайта–Брайцева или синдромом эпидермальных невусов, не относится к ФМО и является самостоятельным заболеванием [13, 14]. По-прежнему считается, что преобладает смешанный соединительнотканый вариант строения ФМО (до 90 %), описанный в 1987 г. N. Weidner и D. Santa Cruz [14].

Заключение

Распознавание ФМО является сложной и многогранной задачей. Пристальное внимание к проблеме и накопленный клинический материал помогут отличить опухолевую остеомалицию от других мезенхимальных новообразований. Изучение метаболизма FGF23,

безусловно, приведет к более глубокому пониманию проблемы и ускорит разработку персонализированной терапии пациентов с аутомно-доминантными и связанными с X-хромосомой формами гипофосфатурического рахита, а также с ФМО. Для ФМО в большинстве случаев характерны смешанный соединительнотканый вариант строения. Выраженная вариабельность экспрессии различных иммуногистохимических маркеров, за исключением FGF23, усложняет дифференциальную диагностику. Для доброкачественных вариантов ФМО характерна локализация в мягких тканях. При подкожном расположении опухоли наблюдаются незаживающие раны. Для улучшения прогноза заболевания и достижения наилучшего качества жизни пациентов необходимо радикальное удаление опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. McCance R.A. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age 15 years. *QJMed* 1947;16(1):33–47.
2. Prader A., Illig R., Uehlinger R.E. et al. Rachitis infolge knochentumors [rickets caused by bone tumors]. *Helv Pediatr Acta* 1959;14:554–65.
3. Sundaram M., McCarthy E.F. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal radiol* 2000;29(3):117–24. DOI: 10.1007/s002560050581.
4. Bowe A.E., Finnegan R., Jan de Beur S.M. et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284(4):977–81. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5084.
5. Shimada T., Mizutani S., Muto T. et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(11):6500–5. DOI: 10.1073/pnas.101545198.
6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 2000;26(3):345–8. DOI: 10.1038/81664.
7. Vigorita V.J. *Orthopaedic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
8. Folpe A.L., Fanburg-Smith J.C., Billings S.D. et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):1–30. DOI: 10.1097/0000478-200401000-00001.
9. Siegel H.J., Rock M.G. Occult phosphaturic mesenchymal tumor detected by Tc-99m sestamibi scan. *Clin Nucl Med* 2002;27:608–9.
10. Qui L., Heim-Hall J. Nonphosphaturic variant of phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type: a case report. *Am J Clin Pathol* 2018;149(1):S118. DOI: 10.1093/ajcp/aqx123.277.
11. Weidner N., Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors: a polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987;59(8):1442–54. DOI: 10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::aid-cnrcr2820590810>3.0.co;2-q.
12. Asching L.C., Solomon L.M., Zeis P.M. et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in dermal lesions. *J Pediatr* 1977;91(1):56–60. DOI: 10.1016/s0022-3476(77)80444-7.
13. Xiao X., Sun X., Ni P. et al. Phosphaturic mesenchymal tumor and related wound problem. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(40):e12507. DOI: 10.1097/MD.00000000000012507.
14. Folpe A.L. Phosphaturic mesenchymal tumors: a review and update. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(4):260–8. DOI: 10.1053/j.semmp.2019.07.002.

Вклад авторов

И.В. Булычева, С.С. Родионова: сбор и обработка данных, написание текста статьи;
 В.Ю. Карпенко: редактирование статьи;
 А.Ф. Колондаев: редактирование статьи, проведение оперативного вмешательства;
 Е.В. Козлова: сбор данных;
 Ю.Е. Буклемишев: статистическая обработка данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.V. Bulycheva, S.S. Rodionova: data collection and processing, article writing;
 V.Yu. Karpenko: article editing;
 A.F. Kolondaev: article editing, performing surgical intervention;
 E.V. Kozlova: data collection;
 Yu.E. Buklemishev: statistical data processing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Булычева / I.V. Bulycheva: <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>
 С.С. Родионова / S.S. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 В.Ю. Карпенко / V.Yu. Karpenko: <https://orcid.org/0000-0002-8280-8163>
 А.Ф. Колондаев / A.F. Kolondaev: <https://orcid.org/0000-0002-4216-8800>
 Ю.Е. Буклемишев / Yu.E. Buklemishev: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 02.02.2022. **Принята к публикации:** 05.03.2022.
Article submitted: 02.02.2022. **Accepted for publication:** 05.03.2022.