

Генерализованное гранулематозное воспаление, вызванное *Candida lusitanae*, у пациента с миелофиброзом

Ю.С. Корнева^{1,2}, О.В. Азовскова¹, О.А. Шистерова³

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27;

³ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер»; Россия, 214000 Смоленск, ул. Жукова, 19

Контакты: Юлия Сергеевна Корнева ksu1546@yandex.ru

В настоящей статье описывается клинический случай, демонстрирующий сложности прижизненной и посмертной диагностики у пациента с первичным миелофиброзом, осложненным генерализованной грибковой инфекцией, вызванной редким возбудителем *Candida lusitanae*. Ведение таких пациентов в непрофильном стационаре при отсутствии результатов трепанобиопсии костного мозга и многообразии клинических ситуаций, при которых могут определяться такие проявления, как нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево без значительного уменьшения количества эритроцитов и тромбоцитов совместно с генерализованной лимфаденопатией и визуализацией вторичных очагов во внутренних органах, вызывает особое затруднение, становясь причиной неверной тактики лечения. Наложение нескольких патологических процессов друг на друга (гранулематозное воспаление, очаги экстрамедуллярного кроветворения и обширные некротические изменения) затрудняет даже посмертную верификацию диагноза.

Ключевые слова: миелофиброз, генерализованный кандидоз, *Candida lusitanae*, лимфаденопатия, гранулематозное воспаление

Для цитирования: Корнева Ю.С., Азовскова О.В., Шистерова О.А. Генерализованное гранулематозное воспаление, вызванное *Candida lusitanae*, у пациента с миелофиброзом. Онкогематология 2019;14(4):67–72.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-67-72

Generalized granulomatous inflammation caused by *Candida lusitanae* in a patient with myelofibrosis

Yu. S. Korneva^{1,2}, O. V. Azovskova¹, O. A. Shisterova³

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia;

³Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary; 19 Zhukova St., Smolensk 214000, Russia

This article describes a clinical case demonstrating the difficulties of lifetime and post-mortem diagnosis in a patient with primary myelofibrosis complicated by a generalized fungal infection caused by a rare pathogen such as *Candida lusitanae*. Management of such patients in non-specialized department with absence of bone marrow trepanobiopsy results associated with the variety of clinical situations in which such manifestations as neutrophilic leukocytosis with left shift without significant changes in the number of erythrocytes and platelets simultaneously with lymphadenopathy and visualizations of secondary foci in internal organs leads to wrong treatment management. And superposition of several pathological processes (granulomatous inflammation, foci of extramedullary hemopoiesis and extensive necrotic changes) causes difficulties even for post-mortem verification of the diagnosis, that demonstrate the interest of this clinical case.

Key words: myelofibrosis, generalized candidiasis, *Candida lusitanae*, lymphadenopathy, granulomatous inflammation

For citation: Korneva Yu.S., Azovskova O.V., Shisterova O.A. Generalized granulomatous inflammation caused by *Candida lusitanae* in a patient with myelofibrosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(4):67–72. (In Russ.).

Введение

Генерализованная инфекция является частым спутником онкологической патологии, особенно на ее поздних стадиях. Однако с клинической точки зрения определенные трудности могут возникнуть в ситуации, когда необходимо провести дифференциальную диагностику лимфаденопатии как проявления инфекционного процесса или метастазирования злокачественного новообразования. Особые сложности в таких случаях вызывают пациенты с гемобластозами,

оказавшиеся в неспециализированном стационаре, у которых лимфаденопатия может быть связана как с диссеминацией опухолевых клеток в лимфатические узлы, так и с присоединением вторичной инфекции на фоне выраженной иммуносупрессии.

Лейкоцитоз со сдвигом влево, характерный для миелопролиферативных заболеваний, также может наблюдаться при обоих патологических состояниях. Если клиницист не знает о поражении костного мозга в качестве первопричины, диагностический поиск

становится еще более запутанным, особенно когда оба процесса наслаиваются друг на друга. Первичный миелофиброз является с этой точки зрения особенно коварным миелопролиферативным заболеванием. При наличии выраженного лейкоцитоза со сдвигом влево в периферической крови отсутствуют опухолевые клетки, а также проявления синдрома угнетения костного мозга, которые компенсируются за счет формирования очагов экстрамедуллярного кроветворения, что уводит клинициста от мысли о миелопролиферативном заболевании ввиду отсутствия тромбоцитопении и анемии. Также при применении дополнительных методов визуализации очаги экстрамедуллярного кроветворения имитируют метастатическое поражение внутренних органов и лимфатических узлов. Это делает затруднительной даже посмертную диагностику, как макро-, так и микроскопическую, что определяет клинический интерес таких случаев.

Клинический случай

Больной X., 65 лет, был доставлен в Клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Смоленска, где находился на лечении в течение 68 дней. Госпитализирован в ноябре 2018 г. в терапевтическое отделение. Пациент поступил с жалобами на общую слабость, незначительные периферические отеки, лихорадку на протяжении более 2 нед с повышением температуры тела до 38–39 °С, сухой кашель, снижение массы тела в течение последнего месяца, отеки нижних конечностей.

На догоспитальном этапе проводили рентгенографию органов грудной полости (без инфильтративных теней), фиброгастродуоденоскопию, ректороманоскопию (без патологии), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек (выраженная спленомегалия). В общем анализе крови (ОАК) — гипохромная анемия легкой степени тяжести (концентрации эритроцитов $4,58 \times 10^{12}$, гемоглобина 100 г/л, цветовой показатель 0,65), лейкоцитоз ($25,3 \times 10^9$). Была назначена антибактериальная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота в дозе 1000 мг), без эффекта.

В анамнезе язва желудка, перенесенный гепатит А, хронический простатит, острый правосторонний эпидимит, фуникулит, эпикондилит правого локтевого сустава, гнойный дакриоцистит (отделяемое из слезного мешка исследовалось на наличие клещей *Demodex*, результат положительный).

С апреля 2016 г. беспокоят сухой кашель, першение в зеве. С августа 2018 г. к сухому кашлю присоединились повышение температуры тела, потливость. Пациент был консультирован инфекционистом, выставлен диагноз: острое респираторное заболевание; фарингит; хронический бронхит, обострение. Больной лечился азитромицином без положительной динамики; заподозрен фарингомикоз (бактериологический посев материала из зева на грибы показал наличие дрожжеподобных грибов). Направлен поликлиникой на госпитализацию с диагнозом: лихорадка неясного генеза.

При поступлении общее состояние ближе к среднетяжелому. Кожные покровы бледные. Наблюдаются умеренные отеки голеней. Пальпируются паховые лимфатические узлы в виде цепочек диаметром 1,0–1,5 см, подмышечный лимфатический узел слева, плотный, диаметром ~3,5 см, увеличенная печень, значительно увеличенная селезенка. Заключение по данным рентгенограммы органов грудной клетки при поступлении: при наличии клинической картины не исключается правосторонняя пневмония. При УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия. В ОАК — лейкоцитоз, гипохромная анемия (концентрации эритроцитов $4,3 \times 10^{12}$, гемоглобина 97 г/л, цветовой показатель 0,73). По данным эхокардиографии обнаружены вегетации (?) на трикуспидальном клапане и передней створке митрального клапана. В связи с этим больной был переведен в кардиологическое отделение с предварительным диагнозом: инфекционный эндокардит.

Во время госпитализации проводилась дифференциальная диагностика между сепсисом, метастатическим поражением из злокачественного новообразования неустановленной локализации и лимфолиферативным заболеванием. Проведены следующие обследования: ОАК (выявлены выраженный нарастающий лейкоцитоз до 48×10^9 , гипохромная анемия легкой степени); общий анализ мочи; биохимический анализ крови (при поступлении С-реактивный белок++++, уровни лактатдегидрогеназы 798 ед/л, общего белка 48 г/л). Затем в динамике отмечены следующие изменения: нарастают гипопротейнемия до 44 г/л, уровень мочевины (21,45 мкмоль/л), мочевой кислоты (476,36 мкмоль/л), креатинина (191 мкмоль/л), снижаются уровни холестерина с нормальных показателей до 2,0 ммоль/л, лактатдегидрогеназы до нормальных значений (через 1 мес после пребывания в стационаре), сывороточного железа (6,46 мкмоль/л). Уровень простатического специфического антигена в норме. В коагулограмме явления гипокоагуляции.

В НИИ антимикробной химиотерапии 11.11.2018 выполнено микробиологическое исследование крови: рост аэробных или анаэробных микроорганизмов не обнаружен. Проведено УЗИ предстательной железы: увеличение размера предстательной железы I степени. По данным повторной эхокардиографии через 1 мес данных о наличии вегетации не получено. При неоднократно выполненной спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки очагово-фокусной диссеминации в легких гематогенного генеза (метастазы?), не исключается наличие периферического рака в наибольшем из фокусов.

Проведены магнитно-резонансная томография и спиральная компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным контрастированием: выявлены структурные изменения печени (гиповаскулярные) и селезенки (гипо- и гипervasкулярные); гепатоспленомегалия, асцит, двусторонний плевральный выпот, лимфаденопатия. Выполнена подмышечная лимфаденэктомия слева с гистологическим исследованием. Гистологическое

заключение: неспецифический гнойный лимфаденит, некрозы тканей. Миелограмма стеральной пункции от 09.11.2018: количество кариоцитов в пунктате резко увеличено; раздраженный гранулоцитарный росток; увеличено количество миелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов; эритропоэз нормобластический, угнетен; количество эритробластов 5:100, количество мегакариоцитов достаточное. От проведения колоноскопии, лапароскопии и фибробронхоскопии пациент отказался. Больной был неоднократно консультирован онкологом, фтизиатром, гематологом.

Проводилась симптоматическая и патогенетическая медикаментозная терапия антибиотиками (амикацин, ванкомицин, имипенем + [циластатин], линезолид, цефоперазон + [сульбактам]), антисептиками (ко-тримоксазол), бронходилататорами, плазмозаместителями, витаминотерапия, лечение сердечной недостаточности (бета-адреноблокаторы, диуретики).

Несмотря на проводимую терапию, самочувствие и состояние пациента прогрессивно ухудшались: нарастали отеки, слабость, одышка (однако лихорадка исчезла), лейкоцитоз со сдвигом влево, уровни мочевины, креатинина, гипопропротеинемия. В связи с тяжестью состояния 16.11.2018 больной был переведен в анестезиолого-реанимационное отделение. Выполнена трепанобиопсия костного мозга (15.11.2018), результат ее не был известен, когда 18.11.2018 в 06.30 была констатирована смерть пациента.

Основной диагноз: вторичные изменения в легких, печени и селезенки из неустановленного очага. Осложнения: тромбоз эмболический синдром; лейкомоидная реакция по миелоидному типу; анемия легкой степени; полиорганная недостаточность. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз).

На аутопсии и при последующем гистологическом исследовании были обнаружены следующие изменения. Парааортальные лимфатические узлы формируют единый конгломерат размером 17,0 × 6,0 × 3,0 см, окружающий поясничный отдел позвоночного столба на уровне L1–L5, сдавливающий аорту и нижнюю полую вену и плотно сращенный с передней продольной связкой позвоночного столба. На разрезе данного конгломерата определяются узловатые дольчатые структуры диаметром 1,0 × 2,5 см серо-желтого цвета, окруженные разрастаниями гладкой гиалиноподобной ткани серого цвета, сдавливающей сосуды почек и печени. В брыжейке определяются множественные серо-желтые лимфатические узлы плотноватой консистенции диаметром по 0,5–0,7 см, в малом тазу — пакеты лимфатических узлов серо-желтого цвета, подвижных, плотноэластической консистенции, диаметром 1,0 × 2,0 см, сдавливающих сосудисто-нервный пучок. В подмышечных ямках, паху и подколенных областях пальпируются подвижные плотноэластические лимфатические узлы диаметром 0,5–1,0 см. По данным гистологического исследования выявлено резкое нарушение структуры лимфатических узлов с массивным фиброзом, очагами экстрамедуллярного

кроветворения, некрозами и гранулематозным воспалением в виде эпителиоидноклеточных неказефицирующих гранул. В легких пальпируются множественные плотные очаги размером от милиарных до 1,5 см в диаметре, милиарные очаги визуально не определяются, более крупные на разрезе имеют вид рыхлых серо-коричневых масс. Субкапсулярно в IV сегменте печени определяется участок ткани неправильной формы плотной консистенции диаметром около 1,5 см, на разрезе в ней определяются множественные аналогичные очаги диаметром от 0,3 до 1,0 см. Селезенка резко увеличена в размере (18,0 × 10,0 × 4,5 см), капсула напряжена, белесоватая, на разрезе пестрая (на темно-вишневом фоне темно-красные очаги), консистенция ее выражено дряблая. При микроскопическом исследовании селезенки и вышеописанных очагов в печени и легких также определяются очаги экстрамедуллярного кроветворения и хроническое продуктивное воспаление с формированием эпителиоидноклеточных неказефицирующих гранул на различных стадиях (рис. 1, 2) их организации (некоторые гранулемы полностью склерозированы). По данным гистологического исследования костного мозга с проведением иммуногистохимии выявлены морфологические признаки миелофиброза (определяется положительная экспрессия CD15+, миелопероксидазы, CD34+ в большом количестве), поражение парааортальных лимфатических узлов и наличие очагов экстрамедуллярного кроветворения, который является патогномоничным признаком миелофиброза. По результатам цитологического исследования внутренних органов и лимфатических узлов обнаружены грибы рода *Candida* (рис. 3), а бактериологическое исследование определило вид данного возбудителя как *Candida lusitanae* (рис. 4), наиболее часто являющийся этиологическим фактором диссеминированных кандидозов. Это свидетельствует о генерализованной грибковой инфекции как осложнении вторичного иммунодефицита, которая внесла свой вклад в патоморфоз основного заболевания за счет формирования реакции в виде гранулематозного воспаления с последующими выраженными некротическими изменениями, из-за которых биопсия лимфатического узла оказалась неинформативной. Полиорганная недостаточность и системная оппортунистическая грибковая инфекция стали причиной смерти пациента.

Обсуждение

Согласно данным литературы прогноз при грибковом сепсисе менее благоприятный по сравнению с бактериальным [1], и летальный исход наступает в 25 % случаев [2, 3]. Лимфаденопатия при грибковой инфекции не отличается от таковой при бактериальной или вирусной при физикальном исследовании [4]. Возбудитель *C. lusitanae* был впервые выделен в самостоятельный вид в 1979 г. от пациента с острым миелобластным лейкозом [5] и представляет особый интерес ввиду резистентности к амфотерицину В [6]. Несмотря на редкую встречаемость [7], данный микроорганизм способен вызывать фунгемии

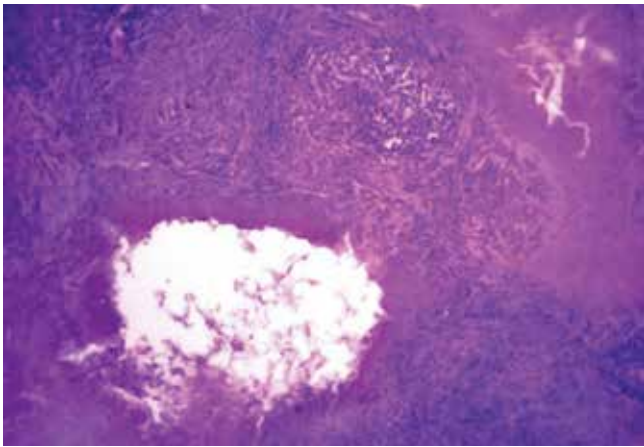


Рис. 1. Эпителиоидноклеточные гранулемы, обширные очаги некрозов и нитевидные структуры в центре очагов деструкции (дистрофически измененный псевдомицелий) в легком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Epithelioid cell granulomas, extensive necrosis and filiform structures in the center of destruction foci (dystrophically modified pseudomycelia) in the lung. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$

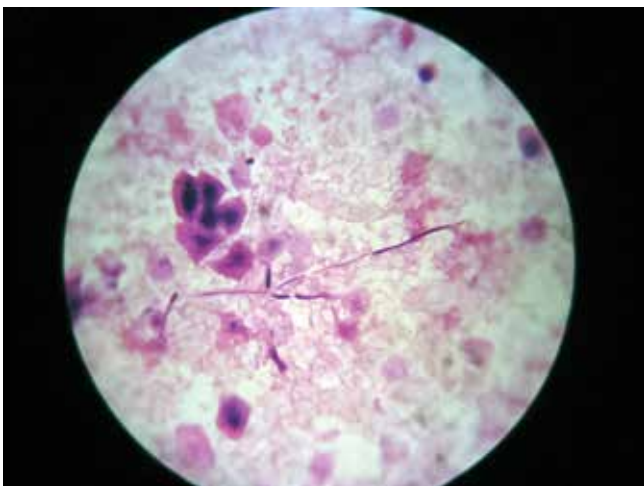


Рис. 3. Морфотипы дрожжеподобного гриба *Candida lusitanae* в мазках-отпечатках из аутопсийного материала (ткань парааортального лимфатического узла и ткань селезенки). Окраска по Граму, $\times 100$

Fig. 3. Morphotypes of the yeast-like fungus *Candida lusitanae* in smears from autopsy material (para-aortic lymph node and spleen). Gram stain, $\times 100$

с переходом в грибковый сепсис [8], особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями [3], в частности с гемобластомами [2, 8], а также у пациентов с нейтропениями. Факторами риска инфицирования и колонизации *C. lusitanae* считают длительный прием антибиотиков широкого спектра, глюкокортикостероидов или цитостатиков, а также длительное пребывание в стационаре [9]. Таким образом, данный пациент имел практически все факторы риска развития данной оппортунистической инфекции.

Результаты проведенных исследований показывают, что *C. lusitanae* бывает приобретенной внутрибольнично в исключительно редких случаях, чаще это эндогенная флора пациента, локализующаяся

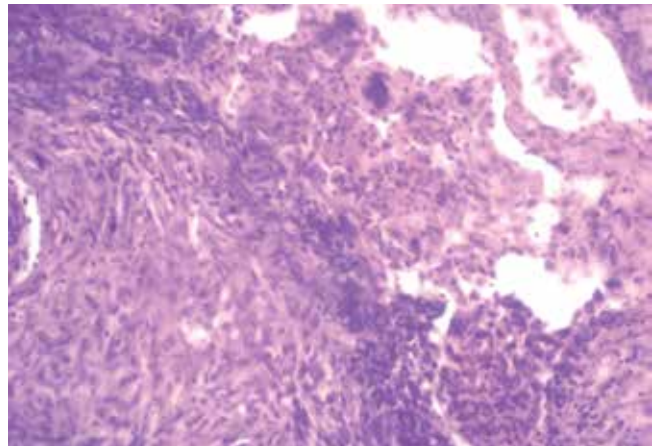


Рис. 2. Очаг экстрамедуллярного кроветворения (мегакариоцит в центре поля зрения) рядом с эпителиоидноклеточной гранулемой в легком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. The focus of extramedullary hematopoiesis (megakaryocyte in the center of vision field) near the epithelioid cell granuloma in the lung. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$



Рис. 4. Культура *Candida lusitanae*, выделенная из аутопсийного материала (парааортальные лимфатические узлы, легкие, печень) на среде Сабуро

Fig. 4. *Candida lusitanae* culture isolated from autopsy material (para-aortic lymph nodes, lungs, liver) on Saburo medium

в ротовой полости и других отделах желудочно-кишечного тракта, а также в дыхательных и мочевыводящих путях, на коже [10]. Внутрибольничное распространение данного агента может происходить, вероятно, контактным путем через руки медицинского персонала, ухаживающего за больным [9]. При кандидозе ротовой полости *C. lusitanae* выявляется всего в 2 % случаев [11], описаны случаи дакриоцистита, вызванного данным возбудителем [12], при этом в представленном клиническом случае у пациента в анамнезе были проявления обоих заболеваний.

В литературе описаны случаи лимфаденитов кандидозной этиологии, поражающих лимфатические узлы шеи с распространением инфекции из ротовой

полости у пациентов с острым миелобластным лейкозом, получавших цитостатическую терапию и антибиотиков широкого спектра, при этом при компьютерной томографии также обнаружены множественные отсе-вы грибов в других органах, как это было в нашем случае. Однако морфологически вокруг кандид описывается гнойное, а не гранулематозное воспаление [4, 13]. Авторы обращают внимание, что поражение внутренних органов возможно даже без фунгемии [14], что также было особенностью описанного клинического случая.

С точки зрения посмертной диагностики данный случай также оказался затруднительным ввиду наложения нескольких патологических процессов (очаги экстрамедуллярного кроветворения во внутренних органах и лимфатических узлах наряду с гранулематозным воспалением и обширными некрозами резко затруднили интерпретацию гистологической картины) без результатов дополнительных методов исследования (бактериологическое исследование и иммуногистохимическое исследование костного мозга), которые были получены с отсрочкой по объективным причинам. Даже когда *C. lusitaniae* была определена в качестве возбудителя генерализованной инфекции, диагностический поиск других причин системного гранулематоза

был продолжен, поскольку в первую очередь при кандидозной инфекции патоморфолог ожидает увидеть реакцию по типу гнойного воспаления [13] и не настолько выраженную лимфаденопатию со специфическими гиалиноподобными изменениями структуры лимфатических узлов (видимо, за счет склеротических изменений), более характерных для неопластического процесса. Формирование гранул при кандидозе считается хорошим прогностическим фактором, поскольку предотвращается диссеминация грибов, что очень сильно зависит от реактивности и особенностей иммунитета инфицированного [13, 15].

Заключение

Представленный клинический случай после сведения результатов всех имеющихся прижизненных и посмертных методов исследования воедино кажется довольно очевидным и простым. Однако без специализированного гематологического отделения он оказался крайне затруднительным. Более того, назначение антибиотиков широкого спектра в отсутствие бактериальной инфекции способствовало активации и, возможно, даже диссеминации грибковой инфекции, что привело к смерти пациента, несмотря на все старания врачей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li D., Xia R., Zhang Q. et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):536. DOI: 10.1186/s12879-017-2636-x.
- Minari A., Hachem R., Raad I. *Candida lusitaniae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):186–90. DOI: 10.1086/318473.
- Stojanovic P., Stojanovic N., Stojanovic-Radic Z. et al. Surveillance and characterization of *Candida* bloodstream infections in a Serbian tertiary care hospital. *J Infect Dev Ctries* 2016;10(6):643–56. DOI: 10.3855/jidc.7970.
- Shenep J.L., Kalwinsky D.K., Feldman S., Pearson T.A. Mycotic cervical lymphadenitis following oral mucositis in children with leukemia. *J Pediatr* 1985;106(2):243–6. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80295-x.
- Holzschu D.L., Presley H.L., Miranda M., Phaff H.J. Identification of *Candida lusitaniae* as an opportunistic yeast in humans. *J Clin Microbiol* 1979;10(2):202–5.
- Atkinson B.J., Lewis R.E., Kontoyianis D.P. *Candida lusitaniae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Med Mycol* 2008;46(6):541–6. DOI: 10.1080/13693780801968571.
- Khan Z., Ahmad S., Al-Sweih N. et al. *Candida lusitaniae* in Kuwait: Prevalence, antifungal susceptibility and role in neonatal fungemia. *PLoS One* 2019;14(3):e0213532. DOI: 10.1371/journal.pone.0213532. eCollection 2019.
- Wawrysiuk S., Rechberger T., Futy- ma K., Miotla P. *Candida lusitaniae* – a case report of an intraperitoneal infection. *Prz Menopauzalny* 2018;17(2):94–6. DOI: 10.5114/pm.2018.77310.
- Sanchez V., Vazquez J.A., Barth-Jones D. et al. Epidemiology of nosocomial acquisition of *Candida lusitaniae*. *J Clin Microbiol* 1992;30(11):3005–08.
- Sarma P.S., Durairaj P., Padhye A. A. *Candida lusitaniae* causing fatal meningitis. *Postgrad Med J* 1993;69(817):878–80.
- Muadcheingka T., Tantivitayakul P. Distribution of *Candida Albicans* and non-*albicans Candida species* in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 2015;60(6):894–901. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.002.
- Pastor-Pascual F., España-Gregori E., Aviñó-Martínez J., Gallego-Pinazo R. Dacryocystitis caused by *Candida lusitaniae*. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82(6):365–7.
- Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб.: СПбМАПО, 2005. 432 с. [Hmel'nickiy O.K., Hmelynickaya N.M. Pathomorphology of human mycosis. Saint Petersburg: Izdatelskiy dom SPb-MAPO, 2005. 432 p. (In Russ.).]
- Alsán M.M., Issa N.C., Hammond S.P. et al. *Candida Albicans* cervical lymphadenitis in patients who have acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):375–7. DOI: 10.1016/j.clml.2011.06.002.
- Aucouturier B.M., Albassier M., Rueda N.A., Le Pape P. Specific human and *Candida cellular* interactions lead to controlled or persistent infection outcomes during granuloma-like formation. *Infect Immun* 2016;85(1):e00807–16. DOI: 10.1128/IAI.00807-16.

Вклад авторов

Ю.С. Корнева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

О.В. Азовскова, О.А. Шистерова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.S. Korneva: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications on the article's topic;

O.V. Azovskova, O.A. Shisterova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.С. Корнева/Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.