

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88



Нейтрофильный гиперлейкоцитоз в дебюте множественной миеломы

И.Г. Рехтина, Л.Ю. Колосова, В.А. Хышова, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Виктория Александровна Хышова viktoria2102@icloud.com

Нейтрофильный лейкоцитоз нехарактерен для множественной миеломы (ММ) и служит основанием для исключения конкурентного миелопролиферативного новообразования.

Представлено клиническое наблюдение пациента с ММ, у которого в дебюте заболевания отмечались нейтрофильный гиперлейкоцитоз ($75 \times 10^9/\text{л}$), гепато- и спленомегалия. При обследовании не обнаружено $t(9;22)$, гена *BCR/ABL* и мутации *JAK2V617F*. Для исключения сочетания ММ с хроническим нейтрофильным лейкозом было выполнено исследование клинически значимой части гена *CSFR3R*. Отсутствие мутации гена *CSFR3R* позволило исключить хронический нейтрофильный лейкоз и с уверенностью начать лечение ММ. После 1-го курса терапии по программе «бортезомиб, циклофосфамид и дексаметазон» нормализовались показатели крови, уменьшились размеры печени и селезенки. После 6 курсов терапии была достигнута полная гематологическая ремиссия. Попытка мобилизации периферических стволовых клеток крови с введением циклофосфамада оказалась неудачной. Эффективность противомиеломной терапии доказала правильность диагноза и выбранной тактики лечения.

Нейтрофильный лейкоцитоз при ММ объясняется способностью плазматических клеток в ряде случаев синтезировать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. При наличии плазмноклеточной опухоли исследование гена *CSFR3R* может иметь решающее значение в дифференциальном диагнозе реактивного нейтрофильного лейкоцитоза вследствие ММ и сочетания ММ с хроническим нейтрофильным лейкозом.

Ключевые слова: множественная миелома, гиперлейкоцитоз, хронический нейтрофильный лейкоз

Для цитирования: Рехтина И.Г., Колосова Л.Ю., Хышова В.А. и др. Нейтрофильный гиперлейкоцитоз в дебюте множественной миеломы. Онкогематология 2022;17(3):83–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88

Neutrophilic hyperleukocytosis in the multiple myeloma onset

I.G. Rekhtina, L. Yu. Kolosova, V.A. Khyshova, A.M. Kovrigina, L.P. Mendeleeva

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Viktoriya Aleksandrovna Khyshova viktoria2102@icloud.com

Neutrophilic leukocytosis is not specific for multiple myeloma (MM) and is a reason for the exclusion of myeloproliferative neoplasm.

A clinical case of MM patient with neutrophilic hyperleukocytosis ($75 \times 10^9/\text{L}$), liver and spleen enlargement at the disease onset is presented. Examination did not reveal $t(9;22)$, *BCR/ABL* gene and *JAK2V617F* mutation. To exclude the combination of MM with chronic neutrophilic leukemia, a study of the clinically significant part of the *CSFR3R* gene was performed. The absence of a *CSFR3R* gene mutation made it possible to exclude chronic neutrophilic leukemia and start MM treatment. After the 1st therapy course with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, blood counts returned to normal, liver and spleen size decreased. After 6 therapy courses, complete hematological remission was achieved. An attempt to mobilize peripheral blood stem cells with cyclophosphamide was unsuccessful. The effectiveness of antimyeloma therapy proved the correctness of the diagnosis and the chosen treatment tactics.

Neutrophilic leukocytosis in MM is explained by the ability of plasma cells to synthesize granulocyte colony-stimulating factor in some cases. In the presence of a plasma cell tumor, the analysis of the *CSFR3R* gene may be of decisive importance in the differential diagnosis of reactive neutrophilic leukocytosis due to MM and the combination of MM with chronic neutrophilic leukemia.

Keywords: multiple myeloma, hyperleukocytosis, chronic neutrophilic leukemia

For citation: Rekhtina I.G., Kolosova L.Yu., Khyshova V.A. et al. Neutrophilic hyperleukocytosis in the multiple myeloma onset. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(3):83–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-83-88

Нейтрофильный лейкоцитоз нехарактерен для множественной миеломы (ММ) и служит основанием для исключения сочетанного миелопролиферативного заболевания. Редкие случаи сочетания ММ с Ph^+ -хроническим миелоидным лейкозом и Ph^- -миелопролиферативными новообразованиями — истинной полицитемией, первичным миелофиброзом — описаны в литературе и, безусловно, представляют научный и практический интерес [1–9]. Трудности возникают при отсутствии специфичных молекулярно-цитогенетических маркеров миелопролиферативных новообразований, что требует проведения дифференциального диагноза ММ в сочетании с хроническим нейтрофильным лейкозом и гиперлейкоцитозом вследствие ММ.

Хронический нейтрофильный лейкоз — редкое *BCR-ABL1* негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией преимущественно зрелых нейтрофилов, гранулоцитарной гиперплазией костного мозга и гепатоспленомегалией. До 2016 г. диагноз хронического нейтрофильного лейкоза основывался исключительно на клинических и лабораторных признаках. В 2016 г. в рекомендации по диагностике был включен молекулярный маркер — мутация гена *CSF3R*, который стал ключевым диагностическим критерием этого заболевания. Диагноз хронического нейтрофильного лейкоза устанавливают при наличии следующих признаков:

- в клиническом анализе крови: количество лейкоцитов $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы $\geq 80\%$, промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты $< 10\%$, миелобласты (крайне редко), моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$;
- в трепанобиоптате: гиперклеточный костный мозг, повышены число и процент нейтрофильных гранулоцитов, нормальное созревание нейтрофилов, миелобластов $< 5\%$ от ядросодержащих клеток;
- отсутствие *BCR-ABL1*⁺-хронического миелолейкоза, Ph^- -миелопролиферативного новообразования — истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии или первичного миелофиброза;
- отсутствие мутации генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, или *FGFR1*, или *PCM1-JAK2*;
- наличие мутации *CSF3RT618I* или других активирующих мутаций *CSF3R*;
- при отсутствии мутации гена *CSFR3R* длительность нейтрофилеза более 3 мес, спленомегалия и отсутствие плазмоклеточной дискразии или доказательств клональности миелоидных клеток по данным цитогенетических или молекулярных исследований [4].

Случаи ММ, протекающей с гиперлейкоцитозом, крайне редки и всегда вызывают диагностические и терапевтические трудности. Нейтрофильный лейкоцитоз при ММ обусловлен способностью плазматических клеток в ряде случаев синтезировать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Экспрессия Г-КСФ в цитоплазме плазматических клеток была до-

казана иммуногистохимически, при этом отмечалось высокое содержание Г-КСФ в плазме (в 7 раз выше нормы). Изменений структуры гена *CSF3R* в плазматических клетках не выявлено [10–16]. Интересно, что в описанных случаях ММ с нейтрофильной лейкомоидной реакцией наблюдались гепатомегалия и спленомегалия, которые, как и лейкоцитоз, уменьшались на фоне противомиеломной терапии [2]. При наличии плазмоклеточной опухоли исследование гена *CSFR3R* может иметь решающее значение в дифференциальном диагнозе реактивного нейтрофильного лейкоцитоза вследствие ММ и хронического нейтрофильного лейкоза.

Клинический случай

Пациент М.Н.Н., 64 лет, поступил в НМИЦ гематологии в августе 2021 г. с жалобами на общую слабость, резкое снижение массы тела (20 кг за 1,5 года). Из анамнеза известно, что 3 года назад (в декабре 2018 г.) в анализе крови впервые был выявлен нейтрофильный лейкоцитоз (количество лейкоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 77 %). Обследование и лечение не проводились.

В августе 2021 г. были диагностированы гепатомегалия и спленомегалия. В анализе крови: количество гемоглобина 110 г/л, лейкоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$, миелоцитов 1 %, палочкоядерных нейтрофилов 7 %, сегментоядерных нейтрофилов 85 %, лимфоцитов 4 %, моноцитов 3 %, тромбоцитов $200 \times 10^9/\text{л}$. Данные цитогенетического исследования костного мозга: нормальный кариотип, t(9;22) не выявлено. При молекулярном исследовании и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) гена *BCR/ABL* мутации *JAK2V617F* не выявлено, на основании чего были исключены Ph^+ -хронический миелолейкоз и первичный миелофиброз. В связи с выраженным лейкоцитозом пациенту была назначена гидроксимочевина (на фоне терапии число лейкоцитов составляло $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$).

В миелограмме (дважды) число плазматических клеток составляло 2–5,6 %. Однако в трепанобиоптате костного мозга на фоне резко гиперклеточного костного мозга выявлена очагово-интерстициальная инфильтрация плазматическими клетками. Гранулоцитарный росток был расширен, очагово омоложен, представлен клеточными элементами на всех этапах дифференцировки с примерно равным соотношением клеток промежуточного и зрелого пула. Мегакариоциты в достаточном количестве, обычных размеров и морфологии, расположены межтрабекулярно разрозненно (рис. 1, 2).

Иммуногистохимически доказана экспрессия плазматическими клетками в составе инфильтратов CD138 (мембранная реакция) (рис. 3), CD38 (мембранная реакция), CD56 (слабая мембранная реакция), MUM1 (ядерная реакция); отмечались рестрикция легкой цепи λ (κ^+ -клетки единичны) (рис. 4, 5), aberrantное отсутствие экспрессии CD19. При оценке индекса пролиферативной активности Ki-67 на фоне высокой пролиферативной активности в клетках миелопоэза визуализировались очаги

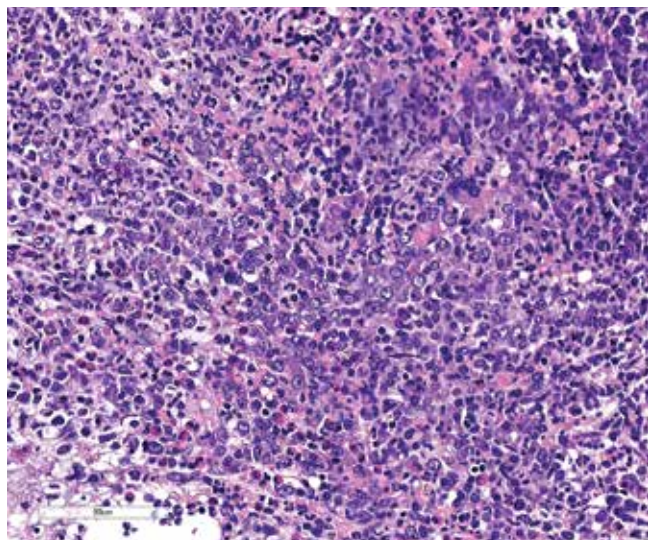


Рис. 1. Гистологический препарат. Трепанобиоптат костного мозга. В костномозговых полостях определяется гиперклеточный костный мозг с признаками расширения и омоложения гранулоцитарного ростка, увеличенным количеством клеток эозинофильного ряда. Плазматические клетки расположены разрозненно и в виде небольших групп (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 1. Histological preparation. Bone marrow trephine biopsy. Hypercellular bone marrow with signs of expansion and rejuvenation of the granulocytic line and increased number of eosinophilic cells is determined. Plasma cells are located separately and as small groups (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

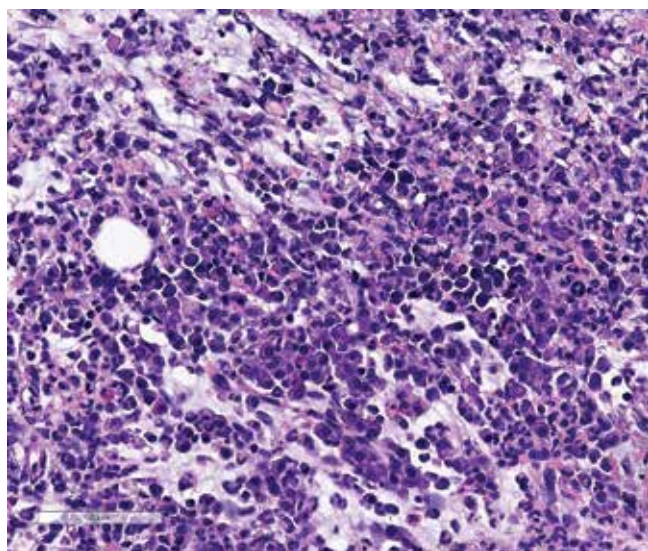


Рис. 2. Гистологический препарат. Трепанобиоптат костного мозга. В костномозговой полости присутствуют рыхлые скопления зрелых плазматических клеток с наличием клеток среднего размера с эксцентрически расположенными ядрами, различимыми ядрышками – с морфологией проплазмочитов (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Fig. 2. Histological preparation. Bone marrow trephine biopsy. Loose clumps of mature plasma cells with the presence of cells with proplasmocyt morphology – medium in size with eccentrically located nuclei, distinguishable nucleoli – are present (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

плазмноклеточной инфильтрации с пролиферативной активностью <5 . Таким образом, морфологическая картина характеризовала субстрат ММ. Нельзя исключить сочетанное миелоидное новообразование (из группы

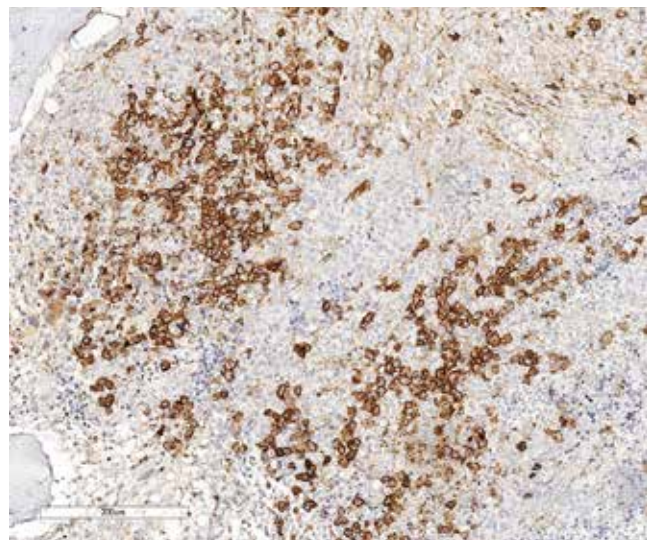


Рис. 3. Реакция с антителами к CD138. Плазматические клетки определяются в виде тяжей/скоплений, с тенденцией к паратрабекулярному расположению (мембранная реакция) (иммуноферментный метод, $\times 200$)

Fig. 3. Reaction with antibodies to CD138. Plasma cells are defined as bands/clumps, with a tendency to paratrabecular arrangement (membrane reaction) (enzyme immunoassay, $\times 200$)

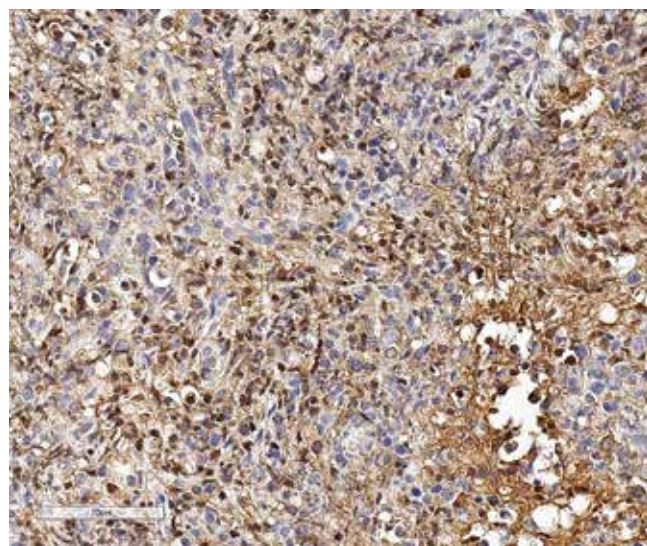


Рис. 4. Реакция с антителами к λ . Плазматические клетки экспрессируют λ -цепь иммуноглобулинов (цитоплазматическая реакция) (иммуноферментный метод, $\times 400$)

Fig. 4. Reaction with antibodies to λ . Plasma cells express immunoglobulin λ -chain (cytoplasmic reaction) (enzyme immunoassay, $\times 400$)

миелодиспластического синдрома/миелопролиферативного новообразования).

Результаты электрофореза и иммунофиксации сыворотки крови и суточной мочи подтвердили диагноз ММ: выявлены парапротейн Al 23,2 г/л, свободные легкие цепи (СЛЦ): κ -СЛЦ 10,8 мг/л, λ -СЛЦ 225 мг/л, λ/κ -СЛЦ 20,8. В моче белка Бенс-Джонса не обнаружено. В сыворотке содержание β_2 -микроглобулина 3,42 мг/л (норма 2,5 мг/л). В биохимическом анализе крови: уровень кальция 2,49 ммоль/л, креатинина 60 мкмоль/л, общего

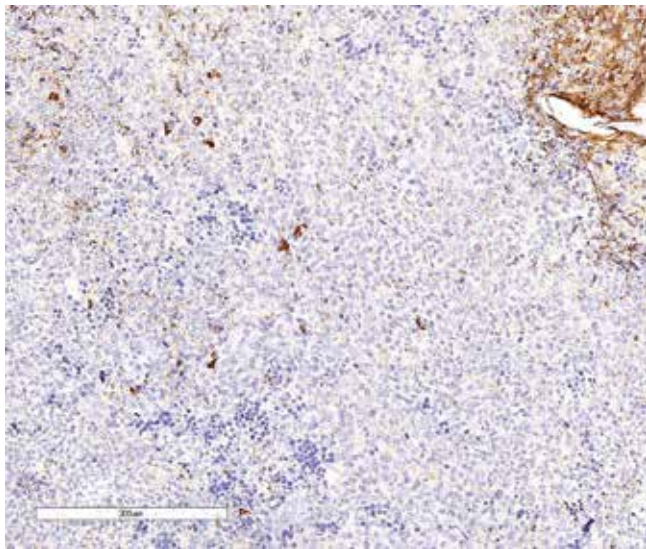


Рис. 5. Реакция с антителами к κ ; κ^+ -плазматические клетки единичны (цитоплазматическая реакция) (иммуноферментный метод, $\times 200$)
Fig. 5. Reaction with antibodies to κ ; κ^+ plasma cells are rare (cytoplasmic reaction) (enzyme immunoassay, $\times 200$)

белка 85 г/л, альбумина 40 г/л. Результат цитогенетического исследования плазматических клеток методом FISH: в 42 % ядер выявлена полисомия хромосом 9, 15. В 39 % ядер выявлена транслокация с вовлечением локуса гена MYC/8q24.

Результат ультразвукового исследования органов брюшной полости: размер правой доли печени 200×134 мм (норма до 150×100 мм), левой доли печени 122×72 мм (норма до 100×60 мм), селезенки 224×85 мм (норма до 110×45 мм). На компьютерной томограмме костей скелета определялись признаки диффузного остеопороза с немногочисленными очаговоподобными участками разрежения костной ткани неправильной и округлой формы размерами от 5 до 11 мм. На магнитно-резонансной томограмме костного мозга костей скелета выявлено диффузное гомогенное изменение магнитно-резонансного сигнала. В правых отделах тела Th12 отмечается участок измененного магнитно-резонансного сигнала размером до $23 \times 14,5$ мм.

На основании полученных данных у больного был подтвержден диагноз ММ с секрецией парапротеина Al , λ -СЛЦ II степени (R-ISS). Однако с учетом гепато- и спленомегалии, нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево оставался неясным вопрос о наличии сочетанного заболевания миелоидной природы — хронического нейтрофильного лейкоза. В стационаре до начала терапии ММ на фоне приема гидроксимочевины у больного развилось тяжелое токсическое поражение печени с увеличением уровня трансаминаз до 1000 Ед/л (20 норм), щелочной фосфатазы до 805 Ед/л, снижением протромбинового индекса до 53 %. Препарат был отменен, и через неделю состояние стабилизировалось. Таким образом, вопрос о необходимости дополнительного цитостатического воздействия одновременно с терапией ММ имел важное практическое значение.

Для исключения сопутствующего хронического нейтрофильного лейкоза было выполнено исследование клеток периферической крови на мутацию гена CSF3R: мутаций в диагностически значимой части гена CSF3R не выявлено. Таким образом, нейтрофильный лейкоцитоз был расценен как проявление ММ. Пациенту было проведено 6 курсов терапии по программе «бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон». Терапию больной перенес без осложнений с достижением очень хорошей частичной ремиссии. После 1-го курса лечения нормализовались показатели крови, уменьшились размеры печени и селезенки. После окончания индукции была проведена попытка мобилизации стволовых клеток периферической крови с введением циклофосфамида. Однако, несмотря на введение Г-КСФ в течение 10 дней с повышением дозы до 10 мкг/кг, выполнить мобилизацию CD34⁺ не удалось. После окончания лечения размер печени (по данным ультразвукового исследования) уменьшился на 2 см (правая доля 180×120 мм; левая доля 100×60 мм), но сохранялось некоторое увеличение правой доли, размер селезенки уменьшился на 7 см (150×60 мм). После введения циклофосфамида в высокой дозе (4 мг/м^2) в сыворотке парапротеин отсутствовал, содержание СЛЦ и их отношение было в норме. В трепанобиоптате костного мозга костный мозг повышенной клеточности. Гранулоцитарный росток расширен, омоложен. Интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные и единичные плазматические клетки. В миелограмме 1,2 % плазматических клеток. Таким образом, констатирована полная ремиссия ММ.

Обсуждение

Гиперлейкоцитоз ($75 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг до миелоцитов, гепато- и спленомегалия в дебюте ММ были вескими основаниями для установления диагноза сопутствующего хронического нейтрофильного лейкоза. Однако отсутствие мутации гена CSF3R позволило расценить клиническую картину заболевания с учетом данных лабораторного и инструментального обследований как ММ, протекающую с реактивным нейтрофильным лейкоцитозом. Эффективность терапии ММ с нормализацией показателей крови, а также уменьшение размеров печени и селезенки доказали правильность диагноза и выбранной тактики терапии. Диффузная инфильтрация костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии всего тела, наиболее вероятно, была обусловлена нейтрофилами с учетом выраженной пролиферации гранулоцитарного ростка в трепанобиоптате. Не вполне ясным остается патогенез гепато- и спленомегалии; несмотря на положительную динамику, печень и селезенка оставались увеличенными даже при достижении полной ремиссии ММ. В похожем случае, представленном в литературе, у пациентки также отмечалась гепато- и спленомегалия, однако после лечения размеры органов полностью восстановились [2].

В представленном случае был достигнут хороший ответ на противомиеломную терапию, т. е. реактивный

высокий лейкоцитоз в дебюте не оказал никакого влияния на переносимость терапии и противоопухолевый ответ. Однако нельзя исключить, что неудачная попытка мобилизации стволовых клеток каким-то образом связана с подобным течением ММ и длительным высоким содержанием Г-КСФ. Наряду с этим в литературе описаны случаи удачной мо-

билизации периферических стволовых клеток крови у пациентов с ММ с реактивным нейтрофильным лейкоцитозом [2, 16].

Исследование гена *CSFR3R* в нейтрофилах позволило исключить сопутствующий хронический нейтрофильный лейкоз, отменить гидроксимочевину и с уверенностью проводить терапию ММ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рыбина О.В., Шавель Ю.А., Петренко А.А. и др. Развитие множественной миеломы и хронического миелолейкоза у одной больной. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):501–13. [Rybina O.V., Shavel Yu.A., Petrenko A.A. et al. Case of multiple myeloma and chronic myeloid leukemia in one patient. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2020;65(4):501–13. (In Russ.)].
2. Рыжко В.В., Грачев А.Е., Клодзинский А.А. и др. Миелопролиферативные «маски» множественной миеломы (обзор литературы и описание клинических наблюдений). Терапевтический архив 2017;89(1):72–7. [Ryzhko V.V., Grachev A.E., Klodzinskiy A.A. et al. Myeloproliferative masks of multiple myeloma: a review of literature and clinical case reports. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2017;89(1):72–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789172-77
3. Uppal G., Gong J. Chronic neutrophilic leukaemia. J Clin Pathol 2015;68(9):680–4. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203060
4. Szuber N., Elliott M., Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. Am J Hematol 2020;95(2):212–24. DOI: 10.1002/ajh.25688
5. Dincol G., Nalcaci M., Dogan O. et al. Coexistence of chronic neutrophilic leukemia with multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2002;43(3):649–51. DOI: 10.1080/10428190290012218
6. Rovira M., Cervantes F., Nomdedeu B., Rozman C. Chronic neutrophilic leukemia preceding for 7 years the development of multiple myeloma. Acta Haematol 1990;83(2):94–5. DOI: 10.1159/000205176
7. Standen G.R., Jasani B., Wagstaff M., Wardrop C.A.J. Chronic neutrophilic leukemia and multiple-myeloma – an association with lambda light chain expression. Cancer 1990;66(1):162–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19900701)66:1<162::aid-cncr2820660129>3.0.co;2-z
8. Troussard X., Lebrun E., Macro M. et al. Neutrophilic leukemia and multiple myeloma. 2 case. Ann Med Interne (Paris) 1992;143(2):136–9.
9. Bain B.J., Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. J Haematol 2015;171(3):400–10. DOI: 10.1111/bjh.13600
10. Kohmura K., Miyakawa Y., Kameyama K. et al. Granulocyte colony stimulating factor-producing multiple myeloma associated with neutrophilia. Leuk Lymphoma 2004;45(7):1475–9. DOI: 10.1080/10428190310001645870
11. Usuda H., Naito M., Ohnishi K., Iizumi T. A case of multiple myeloma producing granulocyte colony-stimulating factor. Pathol Int 1997;47(12):866–9. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb03719.x
12. Kusaba N., Yoshida H., Ohkubo F. et al. Granulocyte-colony stimulating factor-producing myeloma with clinical manifestations mimicking chronic neutrophilic leukemia. Rinsho Ketsueki 2004;45(3):228–32.
13. Rodríguez-Medina C.S.Z.B., Gómez-Casares M.T., Lemes Castellano A. et al. Ectopic G-CSF production by malignant plasma cells in patients with diagnostic criteria of chronic neutrophilic leukemia. J Bone Marrow Res 2013;1:111.
14. Sebasky M.M., Gupta P., Filice G.A. Elevated granulocyte colony-stimulating factor, non-infectious leukocytosis and fevers in a patient with multiple myeloma. J Gen Intern Med 2008;23(12):2134–5. DOI: 10.1007/s11606-008-0789-4
15. Pardanani A., Lasho T.L., Laborde R.R. et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. Leukemia 2013;27(9):1870–3. DOI: 10.1038/leu.2013.122
16. Kikuchi T., Kato J., Koda Y. et al. Safe administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) to a patient with G-CSF-producing multiple myeloma. Ann Hematol 2020;99(7):1667–8. DOI: 10.1007/s00277-020-04120-4

Вклад авторов

И.Г. Рехтина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Л.Ю. Колосова, В.А. Хышова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.М. Ковригина: научный консультант по теме статьи, исправления в процессе написания статьи, предоставление иллюстраций;
Л.П. Менделеева: научный консультант по теме статьи, исправления в процессе написания статьи.

Authors' contributions

I.G. Rekhtina: analysis of the obtained data, review of publications on the article topic, article writing;
L.Yu. Kolosova, V.A. Khyshova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.M. Kovrigina: scientific consultant on the article topic, corrections during article writing, provision of illustrations;
L.P. Mendeleva: scientific consultant on the article topic, corrections during article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Г. Рехтина / I.G. Rekhtina: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>
В.А. Хышова / V.A. Khyshova: <https://orcid.org/0000-0002-1008-5007>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

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

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

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