



РОЛЬ ДЕНОСУМАБА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ПОЗВОНОЧНИКА: СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВА, СОКРАЩЕНИЕ ВРЕМЕНИ ОПЕРАЦИИ И ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев¹, А.К. Валиев¹, Р.М. Кабардаев¹, К.А. Борзов¹, В.И. Мельникова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка влияния комбинированного метода, включающего предоперационную терапию деносумабом, на результаты лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью позвоночника.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование серии клинических случаев включено 15 пациентов с гигантоклеточной опухолью позвонков. Средний срок наблюдения — 56 мес. Терапию деносумабом получили 11 пациентов по следующей схеме: 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28-й дни первого месяца и далее 1 раз в 28 дней. Варианты хирургического лечения включали краевую резекцию, сегментарную резекцию или резекцию en-bloc с реконструкцией/стабилизацией позвоночника или без нее. В случае местно распространенного и неоперабельного заболевания проводили длительную терапию деносумабом до момента прогрессирования заболевания или появления серьезных нежелательных явлений.

Результаты. Поражения грудных позвонков были в 7 (46,6 %) из 15 случаев, поясничных и шейных — по 4 (26,7 %) для каждого отдела. Частота местных рецидивов заболевания после только хирургического лечения составила 40 % (2/5), среднее время до развития рецидива — 4,5 мес. Рецидивов после комбинированного лечения, проведенного у четырех пациентов, не наблюдалось. Прогрессирования заболевания при длительной терапии деносумабом из-за неоперабельного рецидива заболевания не зафиксировано (0/7). Среднее количество введений деносумаба до операции и при длительной терапии составило 15 и 24 инъекции соответственно. Терапия деносумабом влияет на сокращение времени операции и объема кровопотери.

Заключение. Комбинированная терапия гигантоклеточной опухоли позвонка позволяет снизить риск рецидива заболевания, а также сократить время операции и объем кровопотери. Длительная непрерывная терапия при неоперабельной гигантоклеточной опухоли позвонка позволяет достичь длительной стабилизации эффекта. В связи с редкостью гигантоклеточной опухоли позвоночника необходим дальнейший проспективный набор пациентов для изучения результатов эффективности и безопасности комбинированных методов лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносумаб, опухоль кости, RANKL, местный рецидив, позвоночник, время операции, кровопотеря.

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Кабардаев Р.М., Борзов К.А., Мельникова В.И. Роль деносумаба в комплексном лечении гигантоклеточной опухоли позвоночника: снижение частоты рецидива, сокращение времени операции и объема кровопотери // Хирургия позвоночника. 2021. Т. 18. № 4. С. 81–90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.4.81-90>.

THE ROLE OF DENOSUMAB IN THE COMPLEX TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR OF THE SPINE: REDUCING OF LOCAL RECURRENCE RATE, SURGERY TIME AND BLOOD LOSS

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev¹, A.K. Valiev¹, R.M. Kabardayev¹, K.A. Borzov¹, V.I. Melnikova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Objective. To assess the effect of the combined treatment method including preoperative denosumab therapy on the results of treatment of patients with giant cell tumors of the spine.

Material and Methods. A single-center retrospective-prospective study of a series of clinical cases included 15 patients with giant cell tumors of vertebrae. The average follow-up period was 56 months. A total of 11 patients received denosumab therapy according to the following scheme: 120 mg subcutaneously on the 1st, 8th, 15th and 28th days of the first month and then once every 28 days. Surgical options included marginal resection, segmental resection, or en-bloc resection with or without spinal reconstruction/stabilization. In the

case of locally advanced and inoperable disease, long-term therapy with denosumab was carried out until the disease progressed or serious adverse events appeared.

Results. Thoracic vertebrae were involved in 7 (46.6 %) of 15 cases, lumbar in 4 (26.7 %) and cervical in 4 (26.7 %). Local recurrence rate after surgery alone was 40 % (2/5), average time to recurrence onset was 4.5 months. No relapses were observed after combined treatment performed in four patients. Disease progression during long-term denosumab therapy for inoperable disease recurrence was not recorded (0/7). The average number of denosumab injections before surgery and during long-term therapy was 15 and 24 injections, respectively. Denosumab therapy allows reducing the duration of surgery and the volume of blood loss.

Conclusion. Combined therapy of giant cell vertebral tumor allows to reduce the risk of recurrence of the disease, as well as to reduce surgery duration and blood loss. Long-term continuous therapy for inoperable cases allows achieving long-term stabilization of the effect. Due to the rarity of giant cell tumors of the spine, a further prospective recruitment of patients is required to study the efficacy and safety of combined therapies.

Key Words: giant cell tumor, denosumab, bone tumor, RANKL, local recurrence, spine, surgery duration, blood loss.

Please cite this paper as: Tararykova AA, Fedenko AA, Musaev ER, Valiev AK, Kabardaeu RM, Borzov KA, Melnikova VI. The role of denosumab in the complex treatment of giant cell tumor of the spine: reducing of local recurrence rate, surgery time and blood loss. *Hir. Pozvonoc.* 2021;18(4):81–90. In Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2021.4.81-90>.

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости является относительно редким местно-агрессивным остеолитическим образованием костей скелета. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2020 г.), гигантоклеточная опухоль относится к опухолям неопределенного характера, однако из-за особенностей течения заболевания применяется тактика лечения как при доброкачественном процессе, не требующем, например, применения высокодозной химиотерапии, как при остеосаркомах [1]. Редкие локализации ГКО включают тела позвонков (3–6 %), кости таза (4–9 %), крестец (4–9 %), череп и кости лицевого скелета (2–4 %), а также мелкие кости рук и ног (1–5 %) [2, 3]. Наиболее частым клиническим проявлением ГКО является болевой синдром, который требует приема обезболивающих средств – от ненаркотических анальгетиков и НПВС до слабых и сильных опиоидов [4]. ГКО с поражением костей позвоночника часто неоперабельна, вызывает серьезные и инвалидирующие осложнения (например, нарушения функции тазовых органов, выраженный болевой синдром, требующий приема опиоидов, снижение чувствительности, параличи или тетрапарез).

Лечение пациентов с ГКО позвоночника является сложной задачей. У данной группы значительно худший

прогноз и более высокая (до 80 %) частота местных рецидивов, чем у пациентов с поражением ГКО костей конечностей [5]. До сих пор не определен оптимальный вариант хирургического лечения. Экскохлеация опухоли ассоциирована с высокой частотой местных рецидивов с еще большими ограничениями хирургического лечения после каждого последующего рецидива [6]. Широкий объем хирургического лечения, такой как резекция единым блоком (en-block), ассоциирован с более низкой частотой местных рецидивов [5–7], но технически сложно выполнить и не всегда возможен из-за значительных или недопустимых рисков послеоперационных осложнений либо ухудшения качества жизни.

Появление деносуаба и назначение его неадьювантно и/или адьювантно значительно расширяет возможности хирургического лечения пациентов с ГКО позвоночника, но чаще всего позволяет избежать травмирующего вмешательства и становится альтернативой любому другому лечению [8–15]. В данном исследовании рассмотрены результаты лечения ГКО позвоночника в эпоху появления деносуаба.

Цель исследования – оценка влияния комбинированного метода лечения, включающего предоперационную терапию деносуабом, на результаты лечения пациентов с ГКО позвоночника.

Материал и методы

В 2005–2020 гг. пролечены 295 пациентов с ГКО, из них 15 (5,1 %) – с ГКО тел позвонков. Среднее время наблюдения в исследовании – 56 мес. (от 2 до 312 мес.). Стоит отметить, что наиболее высокая заболеваемость ГКО выявлена у пациентов 20–29 лет (36,3 %) с небольшим преобладанием женского пола (1 : 1,2); аналогичная ситуация и среди пациентов с поражением позвонков. Все случаи ГКО позвонков распределили на 3 группы:

- группа 1 (ретроспективная) – 5 пациентов, которые получали только хирургическое лечение (группа набрана в 2005–2020 гг.);
- группа 2 – 4 пациента, которые получали комбинированное лечение: на 1-м этапе неадьювантная терапия деносуабом, на 2-м – хирургическое лечение (группа набрана проспективно в 2016–2020 гг.);
- группа 3 – 7 пациентов с неоперабельной ГКО позвонков и/или с метастазами: из-за распространенности заболевания назначалась длительная терапия деносуабом (группа набрана в основном проспективно в 2013–2020 гг.).

Число пациентов в группах объясняется тем, что по мере наблюдения они могли перейти из одной группы в другую, где им назначали соответствующее лечение. Так, пациент из группы 1 с ГКО С₆ позвонка после появления неоперабельного рецидива

заболевания был переведен в группу 3, где ему назначили длительную терапию деносумабом.

Первый этап лечения в группе 2 включал в себя введение деносумаба в неoadъювантном режиме по следующей схеме: 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28-й дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. Введение препаратов выполняли по месту жительства. Длительность неoadъювантного лечения определяли следующим образом: минимальное количество введений – 6 инъекций, что составляет 3 мес. терапии, и первое контрольное обследование (КТ/МРТ). Во всех случаях при продолжающейся положительной клинической и рентгенологической картине лечение продолжали до двух контрольных исследований, подтверждающих стабилизацию заболевания. Учитывали объем запланированного хирургического лечения, который определяли при первичном обращении пациента на основании рентгенологических (КТ и МРТ) данных, по локализации, распространенности и отношению опухоли к сосудисто-нервным структурам. При анатомически сложных локализациях заболевания пациентам назначали, как минимум, 15 введений препарата, то есть год неoadъювантного лечения.

В группе 3 пациентам назначали длительную терапию деносумабом из-за распространенности и локализации заболевания по следующей схеме: 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28-й дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. При продолжительности терапии (более двух лет) и картине стабилизации заболевания, по данным клинического осмотра и результатов инструментальных обследований, из-за ожидаемых рисков, ассоциированных с длительной терапией, и осложнений пациентам назначали поддерживающую терапию (120 мг подкожно 1 раз в три месяца). Всем пациентам назначали ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д (400 МЕ).

В данном исследовании оценку эффективности терапии дено-

Таблица 1

Характеристика пациентов с гигантоклеточной опухолью позвоночника в группе хирургического лечения

Пол	Возраст, лет	Отдел	Анамнез	Объем операции в НМИЦ	Контроль, мес.	Рецидив
М	30	Грудной	Операция	Нерадикальный	8	Да
Ж	22	Шейный	Операция	Нерадикальный	1	Да
Ж	27	Грудной	Операция	Радикальный	168	—
М	18	Поясничный	—	Нерадикальный	3	—
Ж	21	Шейный	—	Нерадикальный	156	—

сумабом проводили по критериям RECIST и Choi. Для пациентов группы 2 в послеоперационном материале оценивали степень элиминации гигантских многоядерных клеток, в процентах.

С учетом редкости локализации заболевания в позвонках настоящее исследование представлено в виде анализа клинических серий из общей группы пациентов. Все данные, выбранные для исследования, были формализованы, обработаны и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel, входящих в состав пакета Microsoft Office 2016.

Результаты

Частота встречаемости ГКО в телах позвонков составила 5,1 % (15/295). Распределение пациентов в зависимости от отдела позвоночника представлено следующим образом: грудной отдел – 46,6 % (7/15), поясничный – 26,7 % (4/15), шейный – 26,7 % (4/15). В группу 1 включены 5 случаев ГКО позвоночника, в группу 2 – 4, в группу 3 – 7. Один пациент из группы 1 перешел в группу 3.

Результаты хирургического лечения (группа 1). Из пяти пациентов трое перенесли хирургическое лечение по месту жительства до госпитализации. В нашей клинике четырем пациентам выполнен нерадикальный объем операции на позвонках со стабилизацией и одна операция в радикальном объеме с комбинированной стабилизацией. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Частота местного рецидива ГКО позвоночника в группе 1 составила 40 % (2/5) при среднем времени до его развития – 4,5 мес. (от 1 до 8 мес.), среднее время операции – 174,74 ± 79,3 мин, средний объем кровопотери – 756,41 ± 1051,01 мл. Оба рецидива зарегистрированы при выполнении краевой резекции. В двух случаях выполненное по месту жительства предшествующее вмешательство не было радикальным. После развития рецидива ГКО пациенту была назначена лучевая терапия (СОД 40 Гр), при наблюдении в течение 60 мес. прогрессирования заболевания не выявлено (лечение проводилось в эпоху до появления деносумаба). Во втором случае из-за неоперабельного рецидива заболевания назначили деносумаб, результаты данного наблюдения оценены в группе 3.

Результаты комбинированного лечения (группа 2). Из четырех случаев в двух имело место предшествующее хирургическое вмешательство, выполненное по месту жительства. На 1-м этапе пациентам назначили терапию деносумабом, среднее количество введений препарата – 15 инъекций (от 9 до 20 введений). Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 12 введениях (от 9 до 15 введений). Осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось. Выполняли две операции в нерадикальном объеме с фиксацией и две в радикальном с комбинированной стабилизацией. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов с гигантоклеточной опухолью позвоночника в группе комбинированного лечения

Пол	Возраст, лет	Отдел	Анамнез	Стабилизация	Суммарно	Объем операции в НМИЦ	Контроль, мес.	Рецидив
М	24	Грудной	Операция	9	9	Нерадикальный	24	—
М	26	Грудной	—	10	13	Радикальный	5	—
Ж	34	Грудной	Операция	12	20	Радикальный	27	—
Ж	28	Поясничный	—	15	19	Нерадикальный	44	—

Стабилизация — количество введений деносуаба, при котором достигнута стабилизация эффекта, суммарно — суммарное количество введений деносуаба.

Рецидивов заболевания в группе 2 при среднем наблюдении пациентов в течение 27 мес. (от 5 до 44 мес.) не выявили. Во всех случаях при ГКО позвонков в послеоперационном материале отмечали элиминацию гигантских клеток не менее 95 %, в отличие от группы 1, где элиминации гигантских клеток не было (рис. 1).

В группе 2 среднее время операции составило $148,3 \pm 115,1$ мин, средний объем кровопотери — $420,8 \pm 895,8$ мл. При этом максимальная кровопотеря при локализации опухоли в позвонке — 5000 мл, тогда как в группе 1 ее величина достигла 7500 мл при такой же локализации опухоли в позвонке. В целом, отмечается снижение как времени операции, так и объема кровопотери.

Результаты длительного лечения (группа 3). Во всех 7 наблюдениях у пациентов имело место предшествующее хирургическое лечение, выполненное по месту жительства и приведшее к развитию неоперабельного местного рецидива заболевания. У одного пациента через 14 мес. после хирургического лечения, помимо местного рецидива, выявили метастазы в легких.

Среднее количество введений деносуаба — 24 инъекции (от 9 до 39 введений). Стабилизация заболевания по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 9 введениях (от 6 до 23 введений), полного эффекта по критериям RECIST и Choi не наблюдалось.

В трех случаях из-за длительной стабилизации заболевания терапия

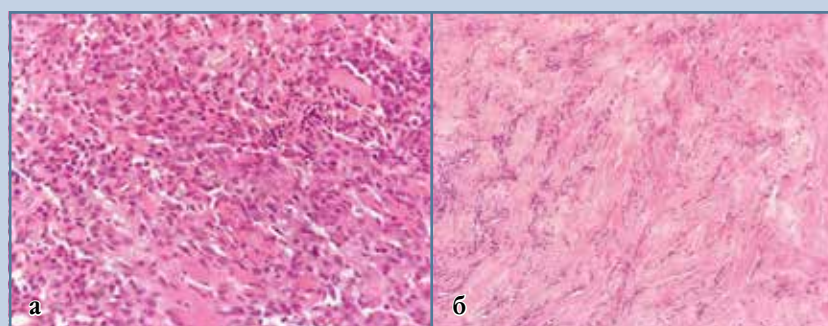


Рис. 1

Микроскопическая картина гигантоклеточной опухоли в послеоперационном материале: **а** — на фоне комбинированного лечения отмечается полная элиминация гигантских многоядерных клеток; материал представлен одноядерным компонентом опухоли; ув. 200; **б** — на фоне комбинированного лечения отмечается полная элиминация гигантских многоядерных клеток; материал представлен фиброзными изменениями на фоне лечения и незначительным одноядерным компонентом опухоли; ув. 200

деносуабом была приостановлена, однако в среднем через 6 мес. отмечали прогрессирование заболевания как в виде отрицательной клинической динамики (появление болевого синдрома), так и по данным рентгенологической картины, поэтому лечение деносуабом было возобновлено. Осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечали. Характеристика пациентов представлена в табл. 3.

На фоне продолжающегося лечения деносуабом не выявили признаков прогрессирования заболевания в виде продолженного роста или появления новых очагов в легких (рис. 2).

Обсуждение

Хирургическое лечение пациентов с ГКО позвоночника является трудной клинической задачей из-за локализации заболевания. До сих пор не определен оптимальный вариант хирургического лечения. В.Д. Усиков с соавт. [19] из 13 пациентов с ГКО позвонков отмечают невозможность выполнения радикальной операции в 3 случаях, поскольку широкое иссечение было сопряжено с высоким риском осложнений. Средняя величина кровопотери составила $1900 \pm 625,4$ мл. У 3 из 10 оперированных пациентов через 1–1,5 года выявлен рецидив заболевания, по поводу которого

Таблица 3

Характеристика пациентов с гигантоклеточной опухолью позвоночника в группе длительного лечения по поводу неоперабельного рецидива заболевания и/или метастазов заболевания

Пол	Возраст, лет	Отдел	Анамнез	Рецидив	Метастазы	Стабилизация	Суммарно	Контроль, мес.	ПЗ
М	23	Грудной	Операция	Да	—	17	39	58	—
М	29	Шейный	Операция	Да	—	18	18	21	—
Ж	23	Грудной	Операция	Да	Да	9	9	12	—
Ж	22	Шейный	Операция	Да	—	9	25	44	—
Ж	30	Поясничный	Операция	Да	—	6	15	12	—
Ж	25	Поясничный	Операция	Да	—	6	24	21	—
Ж	29	Шейный	Операция	Да	—	23	38	35	—

Рецидив — неоперабельный рецидив заболевания; стабилизация — количество введений деносунаба, при котором достигнута стабилизация эффекта; суммарно — суммарное количество введений деносунаба; ПЗ — прогрессирование заболевания.

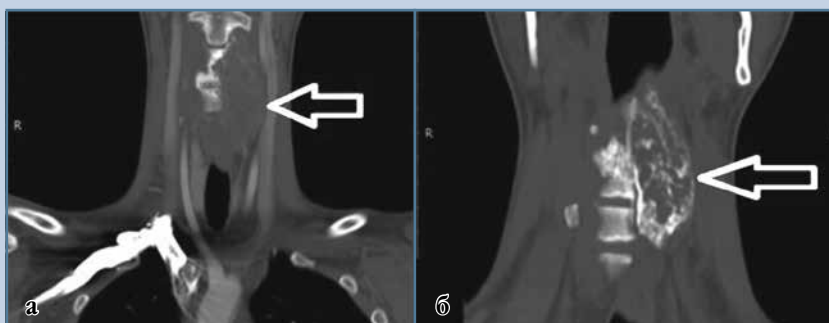


Рис. 2

Гигантоклеточная опухоль C₅ позвонка: **а** — август 2016 г., состояние на фоне 24 введений деносунаба; положительная клиническая картина в виде снижения болевого синдрома; по данным рентгенологических исследований — появление склеротического ободка на фоне лечения; **б** — октябрь 2019 г., состояние на фоне 44 введений деносунаба; по данным рентгенологических исследований в течение последнего года — стабилизация; при сравнении с 2016 г. — выраженные склеротические изменения на фоне лечения, а также сокращение опухоли в размерах

авторам удалось выполнить повторную операцию только в двух случаях. В одном случае повторная операция не привела к успеху, как и облучение при рецидиве заболевания. Из-за малого числа пациентов сделать какие-либо выводы относительно эффективности комбинированного метода не удалось, при этом авторы отметили снижение объема кровопотери после предоперационной терапии. Однако следует сказать, что применение лучевой терапии ассоциировано с риском злокачественной трансформации опухоли в саркому [20, 21]. В рекоменда-

циях NCCN лучевая терапия рассматривается как опция при отсутствии или исчерпывании других вариантов лечения. В данной работе комбинированная терапия, включая деносунаб предоперационно, значимо повлияла на снижение объема кровопотери и времени операции. С учетом возможности выполнения операции можно предположить, что после предоперационной терапии деносунабом хирургическое лечение в радикальном объеме становится более безопасным и технически несложным. Неясными остаются степень влияния и эффек-

тивность использования одного предоперационного метода перед другим, однако несомненно, что в сравнении с лучевой терапией предпочтение должно отдаваться деносунабу как более безопасному методу. Но не стоит исключать и влияния других возможных методов, например, эмболизации питающих опухоль сосудов.

Экскохлеация опухоли ассоциирована с высокой частотой местных рецидивов и еще большими ограничениями хирургического лечения каждого последующего рецидива [6]. Такой вариант хирургического лечения, как резекция единым блоком, ассоциирован с более низкой частотой местных рецидивов [5–7], но технически сложно выполним и не всегда возможен. Кроме того, могут быть значительные или недопустимые риски послеоперационных осложнений или ухудшение качества жизни. Все больше публикаций заявляют об успехе тотальной спондилэтомии с использованием различных вариантов фиксации, однако такой опыт накоплен лишь в крупных многопрофильных центрах, что говорит о редкости нозологии и индивидуального подхода в лечении данных пациентов [22–24]. И.В. Басанкин с соавт. [25] представили клинический случай хирургического лечения гигантоклеточной опухоли грудного отдела позвоночника, при котором пациенту была выполнена тотальная спон-

дилэктомия трех позвонков. Время операции – 420 мин, кровопотеря – 800 мл. При динамическом наблюдении в течение четырех лет с момента операции не отмечено рецидива заболевания. Данный случай является примером выполнения максимально возможной по радикальности операции и высокого уровня хирургической бригады, однако при комбинированной терапии возможен был бы более щадящий вариант хирургического лечения с тем же исходом.

Появление деносумаба и назначение его неoadъювантно и/или адъювантно значительно расширяет возможности хирургического лечения пациентов с ГКО позвоночника, но чаще позволяет избежать травматического вмешательства и становится альтернативой любому другому лечению [8–15]. Идентификация RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) в качестве ключевого медиатора биологии остеокластов вызвала большой интерес как потенциальная терапевтическая мишень при заболеваниях костей. Компания Amgen, активно участвовавшая в первых открытиях биологии RANKL, разработала полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (деносумаб), которое по своей структуре является аналогом остеопротегерина [26].

Применение деносумаба в неoadъювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях фазы II и других наблюдательных исследованиях, которые продемонстрировали уменьшение опухолевой массы на фоне лечения, позволяющее выполнить более высокоточные и менее травматичные хирургические вмешательства [27–30]. Результаты самого крупного открытого исследования фазы II с участием 532 взрослых пациентов и подростков старше 12 лет с ГКО были опубликованы в 2013 и 2018 гг. [30, 31]. В исследовании в когорте 2 (253/532), в которой было запланировано функционально-сохранное хирургическое лечение, на 1-м этапе проводили неoadъювантную терапию деносумабом, далее – полное

удаление опухоли и последующее адъювантное (послеоперационное) введение шести доз деносумаба. В этой группе при среднем периоде наблюдения около 53 мес. у 157 (63 %) пациентов стало возможно выполнить хирургическое вмешательство, а у 40 % (106) были выполнены менее обширные операции, в том числе экскохлеации. Медиана времени до операции составила 9,2 мес. (95 % ДИ 8,5–10,5), частота послеоперационных рецидивов – 27 % (42/157). Медиана времени до прогрессирования заболевания или рецидива не была достигнута. Вероятность прогрессирования заболевания или рецидива по оценке с помощью метода Каплана – Мейера составила 5,6 % (95 % ДИ 1,8–9,4) в первый год, 28,1 % (19,8–36,5) – во второй и 40,8 % (30,2–51,3) – в третий. Из 90 пациентов, которым была выполнена экскохлеация опухоли, в 31 (34 %) случае зарегистрирован рецидив заболевания. При краевой резекции опухоли из 51 случая в 6 (12 %) зарегистрирован рецидив заболевания, медиана времени до развития рецидива заболевания не была достигнута ни в одной из этих подгрупп. Результаты данного исследования основаны на большой выборке пациентов с различными локализациями заболевания, однако когорты 2 представлена локализациями заболевания в длинных трубчатых костях (большеберцовой, бедренной и лучевой), а локализации заболевания в крестце и позвоночнике представлены только в когорте 1 – неоперабельные случаи.

Крупным многоцентровым исследованием эффективности деносумаба для пациентов с ГКО и поражением осевого скелета является исследование 2021 г., проанализировавшее 113 случаев ГКО позвонков и крестца [32]. На фоне лечения отмечалось значительное снижение болевого синдрома, а в 57 % запланированная операция была отложена. Однако одно из первых проспективных исследований, демонстрирующих эффективность предоперационной терапии деносумабом при ГКО позвонков, представлено Goldschlager et al. [11] и вклю-

чает результаты комбинированного лечения пяти пациентов. В среднем предоперационно выполнили 9 введений деносумаба, на фоне предоперационной терапии отметили сокращение опухоли до 10 % и лечебный патоморфоз более чем на 90 %. При среднем наблюдении четырех случаев в течение 12 мес. после операции не отмечено признаков рецидива заболевания. Один пациент продолжал лечение к моменту публикации исследования.

Исследование Urakawa et al. [33] рекомендует продолжительную предоперационную терапию деносумабом при анатомически сложных локализациях ГКО. При этом частота рецидивов после неoadъювантного, адъювантного и неoadъювантного плюс адъювантного назначения препарата соответственно составила 28,6 % (6/21 пациентов), 22,2 % (2/9) и 0,0 % (0/10). В контрольной группе, не получавшей деносумаб, частота рецидивов составила 21,5 % (34/158 пациентов). Несмотря на высокую частоту рецидива в группе неoadъювантного деносумаба, среди больных с поражением периферического скелета сохранение суставов достигнуто в 26 (86,7 %) случаях из 30. В среднем выполнено 6 (от 2 до 41) и 6 (от 1 до 14) введений деносумаба неoadъювантно и адъювантно соответственно. Авторы отмечают достоверное уменьшение более чем в 5 раз частоты местных рецидивов после экскохлеации опухоли ($p < 0,001$) на фоне введения деносумаба неoadъювантно.

Полученные в настоящем исследовании результаты совпадают с результатами международных исследований, ассоциирующих поражение ГКО костей осевого скелета, костей предплечья или дистального отдела костей голени с высокими рисками рецидива заболевания. Также высокие риски рецидива заболевания связаны с выполнением краевой резекции или экскохлеации опухоли, то есть нерадикального объема операции. При анализе результатов лечения ГКО позвонков, несмотря на малые количества наблюдений, полученные выводы

говорят об эффективности комбинированной терапии, включающей деносумаб неoadъювантно, в снижении риска рецидива заболевания. Однако необходим дальнейший набор клинических случаев с сопоставимыми периодом наблюдения и, возможно, уровнем поражения.

Если время операции зависит от опыта и уровня хирургической бригады, то снижение объема кровопотери при операциях на позвоночнике в данной работе является результатом положительного влияния комбинированного подхода. Такие результаты связаны с деносумабом, который снижает кровоснабжение опухоли, приводит к развитию фиброзных и склеротических изменений и, соответственно, уменьшает кровопотерю. Во всех случаях при ГКО позвонков в послеоперационном материале отмечали элиминацию гигантских клеток не менее 95 %, в отличие от группы 1, где элиминации гигантских клеток не было. А снижение объема кровопотери может косвенно являться фактором, влияющим и на время операции.

Стоит отметить, что при комбинированном методе лечения расширяется объем хирургического вмешательства в группе 2, тогда как в группе 1 превалировал нерадикальный объем, где наблюдаются худшие онкологические результаты. Из-за малой выборки пациентов с ГКО позвонков выполнять расчет статистической значимости рецидива при хирургическом и комбинированном лечении некорректно.

В настоящее время имеются сообщения о долгосрочной полной и рентгенологически подтвержденной регрессии как первичной ГКО, так и рецидива опухоли позвоночника на фоне лечения деносумабом [34, 35], хотя частота, с которой это

происходит, и ее предикторы неясны. В нашей серии отмечен длительный контроль за ростом опухоли в рамках стабилизации. При отмене терапии в среднем через 6 мес. наблюдали прогрессирование роста опухоли, тогда как при переходе на поддерживающую терапию контроль за ростом опухоли сохранялся. Открытым остается вопрос о долгосрочной безопасности деносумаба при длительной (пожизненной) терапии.

Очевидным является дальнейший проспективный набор пациентов с данной локализацией, однако авторам исследования было важно вычлнить и проанализировать когорту пациентов с ГКО позвонков из общей группы исследования, так как лечение пациентов с поражением позвонков, особенно в случае неоперабельного процесса, является сложной клинической задачей. Увеличение числа наблюдений возможно за счет создания единой информационной базы и объединения данных крупных онкологических, ортопедических и нейрохирургических клиник, поскольку из-за доброкачественной природы заболевания пациенты с ГКО позвоночника в первую очередь попадают не к онкологам, а к ортопедам-травматологам, нейрохирургам, вертебрологам.

При этом современные достижения медицины не стоят на месте. Например, одним из альтернативных методов лечения при неоперабельной ГКО позвонка (в случае неэффективности деносумаба или развития серьезных осложнений) является протонная терапия, которая начинает активно внедряться в клиническую практику, но требует детального изучения, особенно результатов оценки долгосрочной безопасности данного метода.

Заключение

ГКО кости является относительно редкой, местно-агрессивной опухолью. Заболевание характеризуется высокой частотой рецидивов и потенциальной инвалидностью из-за локализации опухоли, деструкции кости и сдавления близлежащих сосудисто-нервных структур, при этом качество жизни пациентов значительно и драматически ухудшается с каждым рецидивом заболевания. Появление в арсенале лечения ГКО деносумаба расширяет возможности ведения пациентов, особенно в случаях неоперабельных вариантов поражения позвонков или при наличии отдаленных (метастатических) проявлений заболевания. Комбинированная терапия, включающая деносумаб предоперационно, позволяет снизить риск рецидива заболевания, сократить время операции и объем кровопотери. С учетом редкости заболевания и еще более редких поражений костей осевого скелета необходим дальнейший набор пациентов для оценки эффективности хирургического метода лечения в сочетании с деносумабом и без него, а также для долгосрочного наблюдения в случаях длительного или пожизненного применения деносумаба при невозможности выполнения операции.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO Classification: What's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol*. 2021;45:e1–e23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552.
- Baena-Ocampo I del C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez LM, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol*. 2009;13:16–21. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005.
- Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop*. 2006;30:484–489. DOI: 10.1007/s00264-006-0215-7.
- Salunke AA, Chen Y, Chen X, Tan JH, Singh G, Tai BC, Khin LW, Puhaindran ME. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone? a meta-analysis. *Bone Joint J*. 2015;97–B:1566–1571. DOI: 10.1302/0301-620X.97B11.35326.
- Harrop JS, Schmidt MH, Boriani S, Shaffrey CI. Aggressive «benign» primary spine neoplasms: osteoblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumor. *Spine*. 2009;34(22 Suppl):S39–S47. DOI: 10.1097/brs.0b013e3181ba0024.
- Charest-Morin R, Fisher CG, Varga PP, Gokaslan ZL, Rhines LD, Reynolds JJ, Dekutoski MB, Quraishi NA, Bilsky MH, Fehlings MG, Chou D, Gerscheid NM, Luzzati A, Boriani S. En bloc resection versus intralesional surgery in the treatment of giant cell tumor of the spine. *Spine*. 2017;42:1383–1390. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002094.
- Luksanaprukha P, Buchowski JM, Singhatanadgige W, Bumpass DB. Systematic review and meta-analysis of en bloc vertebrectomy compared with intralesional resection for giant cell tumors of the mobile spine. *Global Spine J*. 2016;6:798–803. DOI: 10.1055/s-0036-1579746.
- Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, Manivel JC, Skubitz KM, Lipsitz E. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year-old girl. *J Clin Oncol*. 2013;31:e200–e202. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.4255.
- Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SPD, Pienkowski A, Vaz G, Wunder JS, Seeger LL, Feng A, Roberts ZJ, Bach BA. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2860–2868. DOI: 10.1245/s10434-015-4634-9.
- Zhang J, Wang X, Lin F, Xu G., Wu H, Duan J, Mao M, Zhang C. Survival and prognostic factors analyses in malignant giant cell tumor of bone. Preprint. 2019;1–21. DOI: 10.21203/rs.2.12960/v1.
- Goldschlager T, Dea N, Boyd M, Reynolds J, Patel S, Rhines LD, Mendel E, Pacheco M, Ramos E, Mattei TA, Fisher CG. Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm? *J Neurosurg Spine*. 2015;22:526–533. DOI: 10.3171/2014.10.SPINE13937.
- Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About nine cases. *Spine*. 2016;41:E654–E660. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001350.
- Charest-Morin R, Boriani S, Fisher CG, Patel SR, Kawahara N, Mendel E, Bettgowda C, Rhines LD. Benign tumors of the spine: Has new chemotherapy and interventional radiology changed the treatment paradigm? *Spine*. 2016;41 Suppl 20:S178–S185. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001818.
- Yonezawa N, Murakami H, Kato S, Takeuchi A, Tsuchiya H. Giant cell tumor of the thoracic spine completely removed by total spondylectomy after neoadjuvant denosumab therapy. *Eur Spine J*. 2017;26(Suppl 1):236–242. DOI: 10.1007/s00586-017-5086-7.
- Luksanaprukha P, Buchowski JM, Singhatanadgige W, Rose PC, Bumpass DB. Management of spinal giant cell tumors. *Spine J*. 2016;16:259–269. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.10.045.
- Rockberg J, Bach BA, Amelio J, Hernandez RK, Sobocki P, Engellau J, Bauer HCF, Liede A. Incidence trends in the diagnosis of giant cell tumor of bone in Sweden since 1958. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:1756–1766. DOI: 10.2106/JBJS.O.00156.
- Amelio JM, Rockberg J, Hernandez RK, Sobocki P, Stryker S, Bach BA, Engellau J, Liede A. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983–2011). *Cancer Epidemiol*. 2016;42:82–89. DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.014.
- Gouin F, Dumaine V. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(6 Suppl):S313–S318. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.07.006.
- Усиков В.Д., Пташников Д.А. Реконструктивные операции в комплексной терапии больных с гигантоклеточной опухолью позвоночника // Травматология и ортопедия России. 2005. Т. 1. № 34. С. 12–15. [Usikov VD, Ptashnikov DA. Reconstructive operations in the complex therapy of patients with giant cell tumor of the spine. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2005;1(34):12–15. In Russian].
- Rock MG, Sim FH, Unni KK, Wittrak GA, Frassica FJ, Schray MF, Beabout JW, Dahlin DC. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1073–1079. DOI: 10.2106/0004623-198668070-00016.
- Bertoni F, Bacchini P, Staals EL. Malignancy in giant cell tumor of bone. *Cancer*. 2003;97:2520–2529. DOI: 10.1002/cncr.11359.
- Shimizu T, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Yokogawa N, Kawahara N, Tomita K, Tsuchiya H. Total en bloc spondylectomy for primary tumors of the lumbar spine. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12366. DOI: 10.1097/MD.00000000000012366.
- Mohanty SP, Pai Kanhangad M, Kundangar R. The extended posterior approach for resection of sacral tumours. *Eur Spine J*. 2019;28:1461–1467. DOI: 10.1007/s00586-018-5834-3.
- Yokogawa N, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Shimizu T, Oku N, Kitagawa R, Tsuchiya H. Total spondylectomy for Enneking stage III giant cell tumor of the mobile spine. *Eur Spine J*. 2018;27:3084–3091. DOI: 10.1007/s00586-018-5761-3.
- Басанкин И.В., Порханов В.А., Тахмязян К.К., Кононенко В.Б., Штрауб В.В., Ситник С.Д., Зяблова Е.И., Пашкова И.А., Федорченко А.Н., Бухтояров А.Ю. Гигантоклеточная опухоль грудного отдела позвоночника. Клинический случай эффективной радикальной спондилектомии трех позвонков // Инновационная медицина Кубани. 2017. Т. 2. № 6. С. 21–27. [Basankin IV, Porhanov VA, Takhmazyan KK, Kononenko VB, Schtraub VV, Sitnik SD, Zyablova EI, Pashkova IA, Fedorchenko AN, Bukhtoyarov AY. Giant cell tumor of thoracic spine. A clinical case of efficient radical spondylectomy of three vertebral bodies. *Innovatsionnaya Meditsina Kubani*. 2017;2(6):21–27. In Russian].
- Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:397–403. DOI: 10.1097/CCO.0b013e31828354c129.
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, Palmerini E, Casali P, Gronchi A, Parry M, Campanacci DA, Scoccianti G, Wagrodzki M, Ferrari S, Dijkstra S, Pienkowski A, Grimer R. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1384–1390. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.020.
- Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, Roudier M, Smith J, Ye Z, Sohn W, Dansey R, Jun S. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010;11:275–280. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.

29. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, Asami Y, Inoue T, Yoneda T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann. Oncol.* 2015;26:2149–2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
30. Chawla S, Blay JY, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, Grimer RJ, Choy E, Skubitz K, Seeger L, Schuetze SM, Henshaw R, Dai T, Jandial D, Palmerini E. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1719–1729. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
31. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, Kroep J, Grimer R, Reichardt P, Rutkowski P, Schuetze SM, Skubitz K, Staddon A, Thomas D, Qian Y, Jacobs I. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:901–908. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
32. Bukata SV, Blay JY, Rutkowski P, Skubitz K, Henshaw R, Seeger L, Dai T, Jandial D, Chawla S. Denosumab treatment for giant cell tumor of the spine including the sacrum. *Spine.* 2021;46:277–284. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003728.
33. Urakawa H, Yonemoto T, Matsumoto S, Takagi T, Asanuma K, Watanuki M, Takemoto A, Naka N, Matsumoto Y, Kawai A, Kunisada T, Kubo T, Emori M, Hiraga H, Hatano H, Tsukushi S, Nishida Y, Akisue T, Morii T, Takahashi M, Nagano A, Yoshikawa H, Sato K, Kawano M, Hiraoka K, Tanaka K, Iwamoto Y, Ozaki T. Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study. *World J Surg Oncol.* 2018;16:160. DOI: 10.1186/s12957-018-1459-6.
34. Mattei TA, Ramos E, Rehman AA, Shaw A, Patel SR, Mendel E. Sustained long-term complete regression of a giant cell tumor of the spine after treatment with denosumab. *Spine J.* 2014;24:e15–e21. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.02.019.
35. Lin P, Lin N, Teng W, Wang SD, Pan WB, Huang X, Yan XB, Liu M, Li HY, Li BH, Sun LL, Wang Z, Zhou XZ, Ye ZM. Recurrence of giant cell tumor of the spine after resection: a report of 10 cases. *Orthop Surg.* 2018;10:107–114. DOI: 10.1111/os.12375.

Адрес для переписки:

Тарарыкова Анастасия Алексеевна
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
anastasiatararykova@gmail.com

Address correspondence to:

Tararykova Anastasia Alekseevna
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia,
anastasiatararykova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.07.2021

Рецензирование пройдено 29.11.2021

Подписано в печать 01.12.2021

Received 20.07.2021

Review completed 29.11.2021

Passed for printing 01.12.2021

Анастасия Алексеевна Тарарыкова, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 1 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0002-5548-3295, anastasiatararykova@gmail.com;

Александр Александрович Феденко, д-р мед. наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, ORCID: 0000-0003-4927-5585, fedenko@eesg.ru;

Эльмар Расим-оглы Мусаев, д-р мед. наук, проф., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 9 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0002-1241-3019, mer71@mail.ru;

Аслан Камрадинович Валиев, канд. мед. наук, заведующий отделом общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0002-2038-3729, dr.aslanvaliev75@gmail.com;

Руслан Магомедович Кабардаев, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 9 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0001-9482-2504, ruslan-kabardae@mail.ru;

Кирилл Александрович Борзов, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 9 отдела общей онкологии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0002-3512-0390, kirill_borзов@bk.ru;

Валерия Игоревна Мельникова, врач-онколог патолого-анатомического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трубецкого, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ORCID: 0000-0002-0081-2688, v11091@icloud.com.

Anastasia Alekseevna Tararykova, oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 1 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0002-5548-3295, anastasiatararykova@gmail.com;

Aleksandr Aleksandrovich Fedenko, DMSc, Chief of Medical Oncology Department, National Medical Research Radiological Center, 3 2nd Botkinsky passage, Moscow, 125284, Russia, ORCID: 0000-0003-4927-5585, fedenko@eesg.ru;

Elmar Rasimogly Musaeu, DMSc, Professor, Chief of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 9 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kasbirscoe sbosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0002-1241-3019, mer71@mail.ru;

Aslan Kamraddinovich Valiev, MD, PhD, Chief of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kasbirscoe sbosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0002-2038-3729, dr.aslanvaliev75@gmail.com;

Ruslan Magomedovich Kabardaev, surgeon, oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 9 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kasbirscoe sbosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0001-9482-2504, ruslan-kabardaev@mail.ru;

Kirill Aleksandrovich Borzov, surgeon, oncologist of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 9 of the General Oncology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kasbirscoe sbosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0002-3512-0390, kirill_borzov@bk.ru;

Valeria Igorevna Melnikova, oncologist, pathologist, Pathomorphology Department of the Research Institute of Clinical Oncology n.a. Acad. N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kasbirscoe sbosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID: 0000-0002-0081-2688, v11091@icloud.com.