

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-01

## САРКОМАТОИДНЫЙ РАК: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ

Е. Шпоть<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,А. Проскура<sup>1</sup>,М. Юрова<sup>2</sup>,Д. Фиев<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,С. Хохлачев<sup>3</sup>,Ю. Лернер<sup>2</sup><sup>1</sup>НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, кафедра и клиника урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт стоматологии, Москва

E-mail: hi5melisa@gmail.com

*Саркоматоидная трансформация возможна в 10–20% случаев почечно-клеточного рака. Благоприятный исход хирургического лечения пациента во многом обеспечивается виртуальным планированием операции на основании 3-мерных (3D) моделей – мультипланарных изображений, полученных при мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием.*

**Ключевые слова:** хирургия, онкология, 3D, мультиспиральная компьютерная томография, прорастание в печень, рак почки, саркоматоидный рак.

**Для цитирования:** Шпоть Е., Проскура А., Юрова М. и др. Саркоматоидный рак: особенности диагностики и предоперационного планирования // Врач. – 2018; 29 (5): 3–7. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-01

Саркоматоидный почечноклеточный рак (ПКР) впервые описали G. Farrow и соавт. в 1968 г., представив несколько опухолей, склонных к трансформации в злокачественные новообразования высокой степени злокачественности. Опухоли характеризовались плеоморфизмом, однако часто встречались веретенообразные клетки; гистологическая картина в целом напоминала недифференцированную саркому [6, 7].

Саркоматоидная редифференцировка может произойти при любых гистологических подтипах ПКР: при светлоклеточной карциноме, на долю которой приходится >80% всех опухолей почки, при папиллярных карциномах (5%), хромофобном и медулярном ПКР [1, 8–10]. Поэтому в классификации ВОЗ (2004) саркоматоидный ПКР не выделен в отдельную группу [2, 11, 12].

### ДИАГНОСТИКА

Ключевое значение в выявлении саркоматоидного компонента принадлежит гистологическому исследованию. Несмотря на то, что нет консенсуса в определении саркоматоидного ПКР, большинство экспертов подчеркивают его сходство с различными формами сарком [3, 13].

Саркоматоидный компонент встречается с частотой примерно 1% при всех гистологических типах ПКР [4]. В 3% случаев саркоматоидные клетки полностью вытесняют почечноклеточный компонент [14]. Однако в большинстве случаев требуется проведение дифференциальной диагностики. Отличительной особенностью является экспрессия кератина и PAX8 [15]. Саркоматоидный компонент опухоли характеризуется более высокой степенью мутации TP53 (79% против 14%) [8]. На ультраструктурном уровне клетки саркоматоидного ПКР контактируют посредством десмосом и примитивных контактов, что потенциально может быть использовано при таргетной терапии [16]. Необходимо дифференцировать саркоматоидный ПКР с веретеноклеточной карциномой, высокодифференцированной эпителиальной опухолью с благоприятным прогнозом [5, 17, 18].

Среди широко используемых методов клинической диагностики – компьютерная томография (КТ). Мультиспиральная КТ (МСКТ) с контрастным усилением – современный метод 4-фазного исследования (нативная, артериальная, венозная, экскреторная фазы), один из самых распространенных и точных визуализационных методов предоперационной диагностики в урологической практике, в том числе при хирургическом лечении рака почки [19–23]. Цифровой материал, полученный с применением современного компьютерного томографа, может быть использован для построения в виртуальном пространстве объемных объектов – 3D-моделей [24–26]; необходимым условием для этого является строгое соблюдение разработанного протокола исследования. Опухоль склонна к метастазированию в костные структуры и мягкие ткани, причем клиническое течение метастатического процесса может затруднить распознавание саркомы и обусловить некорректное лечение.

Выявить метастатические очаги или рецидив заболевания после нефрэктомии возможно с помощью позитронно-эмиссионной (ПЭТ) КТ с изотопом флюородезоксиглюкозой-18 (18F-FDG), так как клетки саркоматоидного ПКР экспрессируют GLUT1-транспортеры [7].

### ЛЕЧЕНИЕ

Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о чувствительности к цитотоксическим агентам и таргетной терапии, направленной на факторы роста эндотелия, однако их эффективность находится на субоптимальном уровне

[27]. В работе R. Joseph и соавт. [28] в образцах саркоматоидного ПКР установлена высокая степень экспрессии PD-1/PD-L1, что потенциально может быть использовано в лечении таких больных анти-PD-1/PD-L1 агентами. Эта гипотеза получила подтверждение в исследовании I фазы (схожие результаты дало применение атезолизумаба), — противоопухолевая активность была отмечена у 22% пациентов [29]. Однако, безусловно, требуются дополнительные исследования, в том числе по подбору и изучению оптимальных комбинаций химиотерапии, таргетных агентов и иммунотерапии.

В случае наличия саркоматоидной дифференцировки может потребоваться адъювантная химиотерапия [30].

При ПКР с преобладанием саркоматоидного компонента умеренной активностью обладают гемцитабин, доксорубин или их комбинация [5].

### ПРОГНОЗ

Саркоматоидная трансформация происходит в 10–20% случаев прогрессирующего течения ПКР [31] и ассоциирована с существенным повышением летальности [7]. Степень ухудшения прогноза прямо пропорциональна объему саркоматоидного компонента: у больных с долей саркоматоидного компонента  $\geq 30\%$  риск летального исхода от ПКР вдвое выше, чем при его объеме  $< 30\%$  [21, 32]. Показатели средней выживаемости находятся в диапазоне 3–10 месяцев [32–34].

Наличие саркоматоидного компонента наряду со степенью злокачественности по системе Fuhrman, является одним из гистологических факторов неблагоприятного прогноза заболевания [5]. Помимо этого, безусловно учитывается анатомический фактор, обозначенный при стадировании опухолевого процесса по системе TNM [2]. В исследовании В. Zhang и соавт. [35] в 2 группах пациентов с IV стадией ПКР — с саркоматоидным компонентом (n=204) и без такового (n=207) [35] установлено, что наличие саркоматоидных изменений увеличивает риск летального исхода при ПКР до 58%, для пациентов без отдаленного метастазирования — до 82% ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в связи с небольшим объемом данных об эффективности лекарственной терапии при несветлоклеточном варианте рака почки, во влиянии на прогноз по-прежнему определяющим оказывается хирургический метод лечения, эффективность которого во

многом связана с точностью комплексной предоперационной диагностики.

Представляем клиническое наблюдение.

**Пациент М.**, 59 лет, обратился с болью в правом боку, беспокоившей его на протяжении 12 месяцев. Иррадирующий характер и эпизоды гематурии, а также заболевания печени, алкогольный анамнез или отягощенность наследственности по наличию онкологических заболеваний пациент отрицал. При трансабдоминальном УЗИ было обнаружено опухолевое образование верхнего полюса правой почки. Все показатели выполненных рутинных лабораторных анализов находились в референсных интервалах, тест экспресс-диагностики патологических изменений в моче (dipstick test) был отрицательным. Заключение о сохранности функциональной способности почек основывалось на данных нефросцинтиграфии. При МСКТ с контрастным усилением в воротах правой почки обнаружены образование (75,0×93,0×87,5 мм), вовлекающее фасцию Герота, с инвазивным ростом в VI сегмент печени (рис. 1), а также лимфаденопатия нескольких узлов паракавальной группы. Для исключения метастатического поражения костной ткани была выполнена сцинтиграфия костей. Данные проведенных лабораторно-инструментальных методов диагностики позволили сформулировать клинический диагноз: стадия опухоли — T4N2M0 по классификации TNM.

Для выбора хирургической тактики и более полного представления о пространственном взаимоотношении опухоли с окружающими тканями, степени инвазии в печень, а также сосудистой архитектоники была выполнена 3D-реконструкция зоны хирургического интереса на основании последовательных четырех фаз МСКТ-исследования [36–39]. 3D-реконструкция имеет ряд преимуществ перед плоскостными изображениями: 1) более детальная информация благодаря суммации нескольких изображений; 2) возможность пространственных манипуляций (вращение, разрезы и т.д.). Кроме того, посредством регистрации времени появления контрастного препарата можно косвенно судить о генезе опухоли (первоочередность достижения или определенной зоны может быть полезна при симультанных опухолях) [34, 40–46].

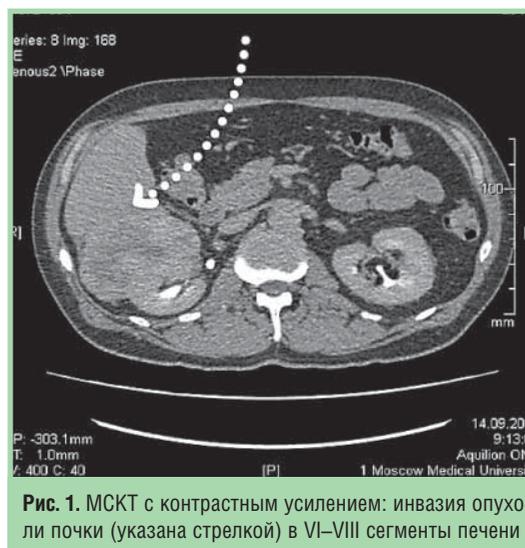
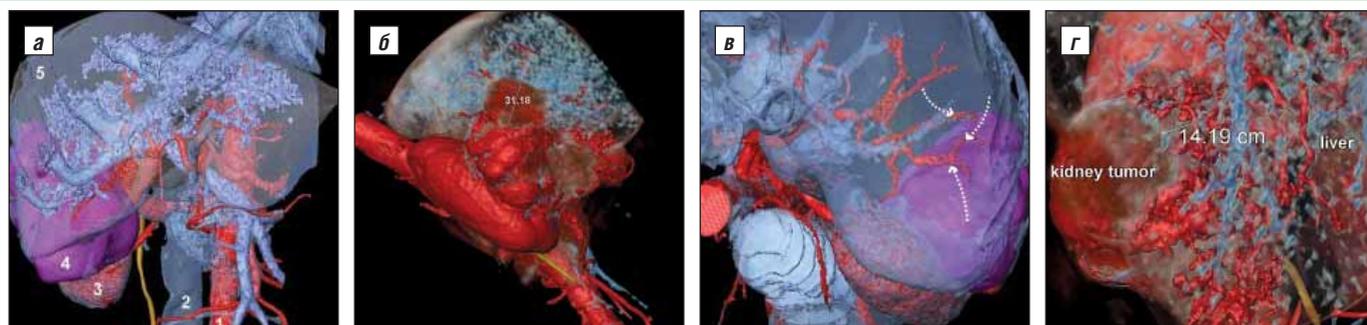


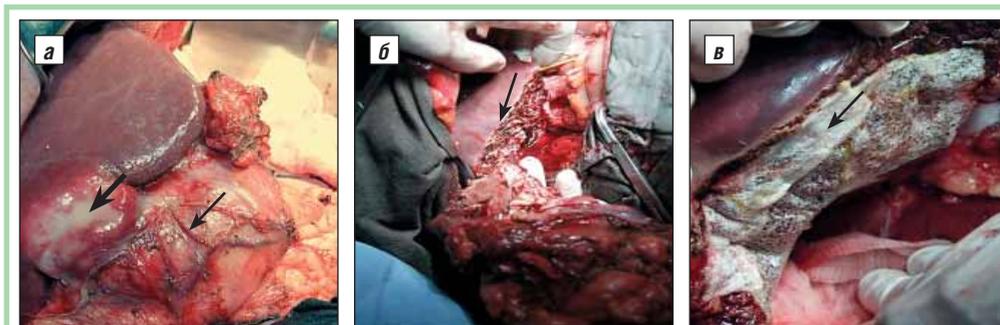
Рис. 1. МСКТ с контрастным усилением: инвазия опухоли почки (указана стрелкой) в VI–VIII сегменты печени



**Рис. 2.** Получение 3D-модели: а – применение фильтра при работе с 3D-изображениями: прозрачная паренхима печени; 1 – аорта, 2 – нижняя полая вена, 3 – правая почка, 4 – опухоль почки, инвазия в ткань печени, 5 – печень; б – инвазия опухоли почки в VII сегмент печени (глубина инвазии – 31,18 см); в – ветви печеночной артерии (стрелки), скомпрометированные опухолевыми массами, повышенная прозрачность паренхимы печени (пурпурного цвета) достигнута применением специальных фильтров; г – 3D-реконструкция отношения опухоли почки к сосудам печени: расстояние от опухоли до правой ветви печеночной артерии – 14,19 см

**ПРОТОКОЛ МСКТ  
С 3D-РЕКОНСТРУКЦИЕЙ**

В результате исследования, выполняемого на 320-детекторном компьютерном томографе (Aquilion Multi, Toshiba Medical Systems, Япония), врач получает изображения толщиной в 1 мм и менее, из которых выполняется реконструкция единой мультипланарной картины с помощью компьютерного обеспечения Amira (Ver. 5.4; Konrad-Zuse-Zentrum Berlin – ZIB). Для создания 3D-изображения печени и почки пациента М. первое сканирование проводили до введения контрастного препарата, второе – в момент достижения контрастом почечных артерий, третье (так называемая паренхиматозная фаза) – через 50–60 с после предыдущего, а четвертое – через 7 мин. Дальнейшая работа IT-специалиста с изображениями в формате DICOM (а именно: суммация изображений, применение фильтров) позволила получить надлежащие модели. По данным виртуального планирования в опухолевый процесс были вовлечены три сегмента печени (VI–VIII) ближе к латеральному краю (рис. 2, а). Изменения степени прозрачности модели подтвердили наибольшую глубину инвазии в VII сегменте



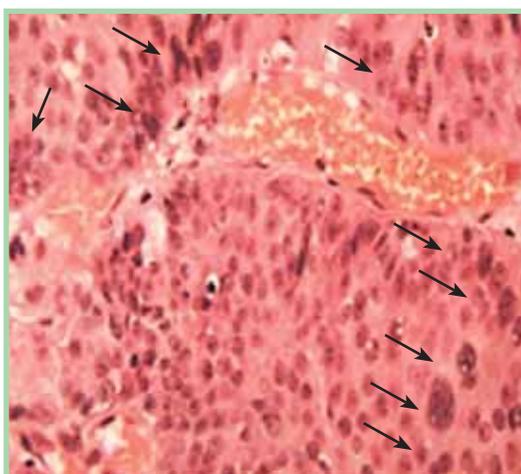
**Рис. 3.** Полученные 3D-модели: а – опухоль правой почки (указана стрелкой) прорастает в нижние сегменты печени (указано толстой черной стрелкой) с вовлечением брюшины; б – атипичная резекция печени (стрелка) после нефрэктомии; в – гемостатическая губка (стрелка) на линии шва печени

печени; она составила 31,18 см (рис. 2, б). Кроме того, визуализировалось прорастание нескольких ветвей правой печеночной артерии (рис. 2, в, г).

Полученные 3D-модели подтвердили резектабельность опухоли и побудили выполнить нефрэктомию и атипичную резекцию печени (VI–VIII сегменты; рис. 3, а, б). Окончательный гемостаз включал размещение гемостатической губки в зоне анастомоза печени (рис. 3, в).

Гистологическое исследование операционного материала (опухоль со структурами правой почки, печени, лимфатические узлы) было следующим: светлоклеточный ПКР с саркоматоидным компонентом (рис. 4), отрицательный хирургический край (R0).

Данные контрольных исследований (МСКТ грудной клетки и брюшной полости с контрастированием) с целью



**Рис. 4.** Микропрепарат ПКР, ×200. G3; саркоматоидный компонент (отмечен стрелками)

исключения метастатического поражения были без особенностей. Таким образом, в представленном клиническом наблюдении выживаемость пациента с ПКР с саркоматоидным компонентом составила >17 мес на момент послеоперационного наблюдения, что превышает срок послеоперационной выживаемости, обозначенный в литературе как 10 месяцев.

Несмотря на то, что саркоматоидный тип встречается приблизительно в 1% всех случаев ПКР, особенности его агрессивного канцерогенеза должны быть учтены врачами, которые ведут пациентов с метастатическими стадиями ПКР, при которых саркоматоидный тип встречается чаще. 3D-реконструкция МСКТ-изображений обеспечивает точную визуализацию и помогает предоперационному планированию, что особенно важно при онкологических заболеваниях, в том числе саркоматоидном ПКР, отличающемся крайне неблагоприятным прогнозом, основным методом лечения при котором по-прежнему остается хирургический. В продемонстрированном наблюдении перечисленные преимущества благоприятно повлияли на лечебную тактику: был выбран оргауноносящий подход в отношении почки (что было адекватно клинической стадии и степени биологической агрессии опухоли) и органосберегающее вмешательство в отношении печени.

\* \* \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Завалишина Л.Э. и др. Опухоли почки. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка / М.: РМАПО, 2011; 66 с.
2. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. АОР, 2014.
3. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гармаш С.В. и др. Клинический случай эффективного хирургического лечения пациентки с IV стадией рака почки с инвазией в печень с 50% саркоматоидным компонентом почечноклеточного рака без отдаленного метастазирования // Онкоурология. – 2016; 12 (4): 142–5.
4. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования // Онкоурология. – 2012; 3: 24–30.
5. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли. – 2016; 4 (Спецвып. 2): 333–7.
6. Farrow G., Harrison E. Jr, Utz D. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults // Cancer. – 1968; 22: 545–63.
7. Fuser D., Hedberg M., Dehner L. et al. Extensive Metastatic Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Evaluated by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: a Case Report and Review of Literature // J. Kidney Cancer VHL. – 2018; 5 (1): 1–6.
8. Wei S., Al-Saleem T. The Pathology and Molecular Genetics of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Mini-Review // J. Kidney Cancer VHL. – 2017; 4 (2): 19–23. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.70.
9. Kyriakopoulos C., Chittoria N., Choueiri T. et al. Outcome of patients with metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // Clin. Genitourin Cancer. – 2015; 13 (2): e79–85.
10. Kush S. Renal Cell Carcinoma [cited 2017 June 24]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/281340-overview>.
11. Eble J. Renomedullary intestinal cell tumor. Глава из Eble J., Sauter G., Epstein J. et al. World Health Organization: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / Lyon, France: IARC Press, 2004.
12. Shuch B., Amin A., Armstrong A. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: Distilling therapeutic opportunities from biologic complexity // Eur. Urol. – 2015; 67 (1): 85–97.
13. Delahunt B., Egevad L., Montironi R. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization // Am. J. Surg. Pathol. – 2013; 37 (10): 1463–8.
14. Bostwick D., Cheng L. Urologic surgical pathology / Philadelphia, PA, USA: Elsevier Health Sciences, 2008.
15. Kuroda N., Toi M., Hiroi M. et al. Review of sarcomatoid renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects // Histol. Histopathol. – 2003; 18 (2): 551–5.
16. Krishnan B., Truong L. Renal epithelial neoplasms: The diagnostic implications of electron microscopic study in 55 cases // Hum. Pathol. – 2002; 33 (1): 68–79.
17. Srigley J., Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas // Mod. Pathol. – 2009; 22: 2–23.
18. Chan J. Newly available antibodies with practical applications in surgical pathology // Int. J. Surg. Pathol. – 2013; 21: 553–72.
19. Kim J., Kim T., Ahn H. et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans // AJR Am. J. Roentgenol. – 2002; 178 (6): 1499–506.
20. Quaiia E., Bussani R., Cova M. et al. Radiologic-pathologic correlations of intratumoral tissue components in the most common solid and cystic renal tumors. Pictorial review // Eur. Radiol. – 2005; 15 (8): 1734–44.
21. Zhang D., Zeng G., Zhang Y. et al. 3D reconstruction computed tomography scan in diagnosis of bilateral wilm's tumor with its embolus in right atrium // J. X-ray Sci. Technol. – 2016; 24 (5): 657–60.
22. Rezek R. CT/MRI in staging renal cell carcinoma // Cancer Imaging. – 2004; 4 (Spec No A): 25–32.
23. Linguraru M., Yao J., Gautam R. et al. Renal Tumor Quantification and Classification in Contrast-Enhanced Abdominal CT // Pattern Recognit. – 2009; 42 (6): 1149–61.
24. Ng C., Wood C., Silverman P. et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance // AJR Am. J. Roentgenol. – 2008; 191 (4): 1220–32.
25. Silverman S., Leyendecker J., Amis E. Jr. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? // Radiology. – 2009; 250 (2): 309–23.
26. Peng N., Wang X., Zhang Z. et al. Diagnosis value of multi-slice spiral CT in renal trauma // J. X-ray Sci. Technol. – 2016; 24 (5): 649–55.
27. Maiti A., Nemati-Shafaei M., Msaouel P. et al. Phase 2 trial of capecitabine, gemcitabine, and bevacizumab in sarcomatoid renal-cell carcinoma // Clin. Genitourin Cancer. – 2018; 16 (1): 47–57. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.028.
28. Joseph R., Millis S., Carballido E. et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation // Cancer Immunol. Res. – 2015; 3 (12): 1303–7.
29. McDermott D., Sosman J., Sznol M. et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: Long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study // J. Clin. Oncol. – 2016; 34: 833–42.
30. Amin M., Corless C., Renshaw A. et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 1997; 21: 621–35.
31. Shuch B., Said J., La Rochelle J. et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology – Is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable? // J. Urol. – 2009; 182 (5): 2164–71.
32. Shuch B., Bratslavsky G., Linehan W. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: A comprehensive review of the biology and current treatment strategies // Oncologist. – 2012; 17: 46–54.
33. Mian B., Bhadkamkar N., Slaton J. et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma // J. Urol. – 2002; 167: 65–70.
34. Kawata N., Hirakata H., Yuge H. et al. Cytoreductive surgery with liver-involved renal cell carcinoma // Intern. J. Urol.: Official J. Japan. Urol. Assoc. – 2000; 7 (10): 382–5.

35. Zhang B., Thompson R., Lohse C. et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma // *BJU Int.* – 2015; 115 (3): 405–11.
36. Li Y., Sun J., Zhang Y. et al. 3D reconstruction images of cone beam computed tomography in dental medicine application: A case study and mini-review // *J. X-ray Sci. Technol.* – 2016; 24 (5): 673–80.
37. Chen L., Zeng X., Li S. et al. Evaluation of a large adrenal carcinoma with 3D reconstruction of computed tomography images: A case report and literature review // *J. X-ray Sci. Technol.* – 2016; 24 (5): 665–71.
38. Yu Y., Li J., Guo L. et al. Bilateral duplex urinary collecting systems accompanied with horseshoe kidneys deformity and right renal ureteral calculi and hydronephrosis: Diagnosis in magnetic resonance urography // *J. X-ray Sci. Technol.* – 2017; 25 (4): 667–72. DOI: 10.3233/XST-17250.
39. Zhang C., Li X., Mo C. et al. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney with inferior vena cava tumor thrombus: A rare case report and review of literature // *J. X-ray Sci. Technol.* – 2017; 25 (5): 831–7. DOI: 10.3233/XST-16245
40. Radiology Assistant. Available from: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p571eea20ec282/kidney-solid-masses.html#in571eea2133bc7>
41. Margulis V., Sanchez-Ortiz R., Tamboli P. et al. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management // *Cancer.* – 2007; 109 (10): 2025–30.
42. Wong J., Whelan T., Morse M. Radical nephrectomy with en bloc resection of liver, diaphragm, and lung for locally invasive sarcomatoid renal cell carcinoma // *Urology.* – 2006; 68 (4): 890.e1–4.
43. Bennett B., Selby R., Bahnson R. Surgical resection for management of renal cancer with hepatic involvement // *J. Urol.* – 1995; 154 (3): 972–4.
44. Johnin K., Nakai O., Kataoka A. et al. Surgical management of renal cell carcinoma invading into the liver: radical nephrectomy en bloc with right hepatic lateral sector // *Urology.* – 2001; 57 (5): 975.
45. Joyce D., Psutka S., Groeschl R. et al. Complications and Outcomes Associated With Surgical Management of Renal Cell Carcinoma Involving the Liver: A Matched Cohort Study // *Urology.* – 2017; 99: 155–61.
46. Yoshimatsu M., Shirabe K., Nagao Y. et al. A safe combined nephrectomy and right lobectomy using the liver hanging maneuver for huge renal cell carcinoma directly invading the right lobe of the liver: report of a case // *Surgery today.* – 2014; 44 (9): 1778–82.

## **SARCOMATOID CARCINOMA: THE FEATURES OF DIAGNOSIS AND PREOPERATIVE PLANNING**

**E. Shpot<sup>1</sup>**, *D. med. Sc., MD, PhD*; **A. Proskura<sup>1</sup>**; **M. Yurova<sup>2</sup>**; **D. Fiev<sup>1</sup>**, *D. med. Sc., MD, PhD*; **S. Khokhlachev<sup>3</sup>**; **Yu. Lerner<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Department and Clinic of Urology, Research Institute of Urology and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

<sup>2</sup>*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

<sup>3</sup>*Central Research Institute of Dentistry, Moscow*

*Sarcomatoid transformation is possible in 10-20% cases of renal cell carcinoma. The favorable outcome of surgical treatment in a patient is largely provided by the virtual planning of an operation, by using 3-dimensional (3D) models – multiplanar images obtained by contrast-enhanced multispiral computed tomography (MSCT).*

**Key words:** *surgery, oncology, 3D, MSCT, invasion to the liver, kidney cancer, sarcomatoid carcinoma.*

**For citation:** *Shpot E., Proskura A., Yurova M. et al. Sarcomatoid carcinoma: the features of diagnosis and preoperative planning // Vrach. – 2018; 29 (5): 3–7. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-01*