

ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ ЭПИТЕЛИОИДНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

Л. Ростом, Р. И. Князев, И. Г. Комаров

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Провести систематический анализ литературы, посвященной ПЭКоме, представить современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение этой редкой формы опухоли.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. ПЭКомы представляют собой опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток. Классификация ПЭКом основана на их морфологических и иммуногистохимических характеристиках, таких как экспрессия маркеров меланоцитов (HMB-45, Melan-A, MiTF) и мышечных маркеров (SMA, десмин, миозин), а также виментина, рецепторов к эстрогену и других.

Заключение. Важно провести дальнейшие исследования, которые могут помочь определить оптимальный подход к лечению данной патологии.

Ключевые слова: ПЭКома, морфология, диагностика, лечение

PERIVASCULAR EPITHELIOID CELL TUMORS

L. Rostom, R. I. Knyazev, I. G. Komarov

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is to carry out a systematic analysis of the literature devoted to perivascular epithelioid cell tumors (PEComas), to present the current view on pathogenesis, diagnosis and treatment of this rare type of tumor.

Materials and Methods. The review comprises the data of foreign and Russian academic articles, found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

Results. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) are the tumors of mesenchymal nature, that consist of perivascular epithelioid cells. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) classification is based on their morphological and immunohistochemical characteristics, such as an expression of melanocyte markers (HMB-45, Melan-A, MiTF) and muscle markers (SMA, desmin, myosin), as well as of vimentin, estrogen receptors and the others.

Conclusion. Further research, that can contribute to develop the best approach to the treatment of this pathology is required.

Keywords: perivascular epithelioid cell tumor (PEComa), morphology, diagnosis, treatment

Актуальность

Периваскулярные эпителиоидноклеточные опухоли (ПЭКомы) представляют собой группу опухолей, происходящих из мезенхимальных клеток, и обладающих признаками как меланоцитарной, так и гладкомышечной дифференцировки. Большинство ПЭКом характеризуется потерей функции комплекса TSC1/TSC2 на молекулярном уровне. Также существует небольшая группа ПЭКом, которая характеризуется реаранжировками локуса гена TFE3 (Xp11) [1, 3]. Несмотря на значительные достижения в изучении опухолей женских половых органов, включая ПЭКомы и эпителиальные опухоли, гистологическая сущ-

ность этих новообразований остается недостаточно понятной. Важно провести дальнейшие исследования, которые могут помочь определить оптимальный подход к лечению данной опухоли. В статье обсуждаются различные разновидности ПЭКом, их гистологические особенности, в том числе морфологические и молекулярные аспекты. Также освещаются методы диагностики, включая иммуногистохимические исследования, которые играют важную роль в верификации опухолей и выявлении их маркеров. Прогноз и лечение пекком женского полового тракта также требуют дальнейшего исследования и обсуждения, учитывая их редкость и разнообразие.

ПЭКомы представляют собой опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток. Классификация ПЭКом основана на их морфологических и иммуногистохимических характеристиках, таких как экспрессия маркеров меланоцитов (HMB-45, Melan-A, MiTF) и мышечных маркеров (SMA, десмин, миозин), а также виментина, рецепторов к эстрогену и других. Эта гетерогенность экспрессии маркеров позволяет проводить дифференциальную диагностику между различными подтипами ПЭКом. Например, ПЭКомы, в которых преобладают веретенообразные клетки, обычно проявляют высокую экспрессию мышечных маркеров и ограниченную экспрессию меланоцитарных маркеров. Напротив, в обычных эпителиоидных клетках наблюдается противоположный характер экспрессии маркеров [2]. Такой анализ иммуногистохимических профилей опухоли не только помогает идентифицировать различные подтипы опухолей, но и способен предоставить дополнительные сведения об их биологическом поведении и потенциальных возможностях терапии.

Морфология

Клетки характеризуются небольшими, от круглых до овальных, ядрами с незаметными нуклеолами, иногда с очаговой ядерной атипией, и цитоплазмой, окрашенной от прозрачной до эозинофильной. Нормальных клеток с аналогичными характеристиками не обнаружено, вследствие чего и возникла гипотеза, что ПЭКомы возникают либо из недифференцированных клеток нервного гребня, экспрессирующих как гладкомышечный, так и меланоцитарный фенотип, либо миобластных клеток, содержащих молекулярные изменения, приводящие к экспрессии меланоцитарных маркеров, а возможно — из перидцитарных клеток. Клетки в ПЭКомах обычно располагаются вокруг кровеносных сосудов и, по-видимому, образуют оболочку сосуда, часто инфильтрируя гладкую мускулатуру сосудов малого и среднего размера [4, 7]. В процессе исследований выявлено, что клетки ПЭКомы обычно экспрессируют специфические белки, в основном альфа-гладкомышечный актин (alpha-SMA), а также меланоцитарные маркеры,

включая транскрипционный фактор, ассоциированный с микрофталмией (MiTF), (HMB45), HMSA-1 и MelanA/Mart1,2,3, а также рецепторы эстрогена и прогестерона. В то же время иммунореактивность для виментина, как правило, отрицательная или незаметная [4, 5].

Семейство периваскулярных эпителиоидноклеточных опухолей включает ангиомиолипому, светлоклеточную «сахарную» опухоль легких, лимфангиолейомиоматоз, первичную внелегочную «сахарную» опухоль, светлоклеточную миомеланоцитарную опухоль серповидных связок, брюшно-тазовую саркому из периваскулярных эпителиоидных клеток и другие подобные опухоли различных локализаций.

Показано, что ПЭКома может быть ассоциирована с генетическими изменениями в генах комплекса туберозного склероза (TSC), таких как TSC1 или TSC2, которые участвуют в регуляции сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Цитогенетическими исследованиями опухолей у пациентов с ПЭКомами различных локализаций показано, что хромосомные нарушения присутствуют во всех случаях и имеют множественный характер. Наиболее часто выявляются потери на коротком плече 19-й, 16-й, 17-й и 1-й хромосом, а также приобретения на X-хромосоме и длинных плечах 12-й, 3-й, 5-й и 2-й хромосом. Особенно частые потери на коротком плече 16-й хромосомы, где расположен ген TSC2, свидетельствуют о значимости этого гена в развитии опухолей даже при отсутствии у пациентов туберозного склероза. Предполагается, что на 19-й хромосоме может находиться ген-супрессор опухолевого роста, и его повреждение может сопровождаться развитием опухолей. Все эти изменения могут привести к неконтролируемому росту и пролиферации клеток ПЭКомы [1, 6].

Исследованиями, проведенными P. Argani, показана очень высокая частота повреждений гена TFE3 в клетках ПЭКом [10]. Другие исследования также подтверждают повреждение гена TFE3, который расположен на коротком плече X-хромосомы [11, 12]. Белок TFE3, регулируемый этим геном и обнаруженный в большинстве опухолевых клеток, является транскрипционным фактором, ответственным за передачу генетической

информации внутри клетки. Повреждения гена TFE3 выявлены в клетках пекком. Установлено, что повреждение гена TFE3 у пациентов с ПЭКомами связано с определенными клиническими особенностями, такими как более молодой возраст и минимальный уровень мышечных маркеров [13].

Когда речь идет о периваскулярных эпителиоидных опухолях, для классических локализаций в литературе чаще всего используются термины, например AML (ангиомиолипома), LAM (лимфангиомиоматоз) и светлоклеточная «сахарная» болезнь легкого (CCST), так как они более распространены и знакомы медицинским специалистам. Однако термин: PEComa или PEComa-NOS (неклассифицированный) некоторые исследователи предпочитают использовать только для описания опухолей, локализующихся вне почек, легких и печени, так как эти опухоли имеют свои особенности, такие как преобладание пациентов женского пола и наличие эпителиоидных веретенообразных клеток. PEComa-NOS обычно имеют неоднородную плотность, хорошо ограничены, но не обладают четко выраженной капсулой. По внешнему виду на разрезе опухоли могут иметь от светло-коричневого до серо-красного цвета, иногда с фокусами кровоизлияний и некроза [9].

С учетом большого количества сообщений о различных локализациях процесса, ПЭКому считают «вездесущей» опухолью. J. L. Hornick и C. D. Fletcher провели анализ литературных данных и своих собственных наблюдений, чтобы выявить наиболее частые локализации PEComa-NOS. Исследование показало, что наиболее часто поражаются забрюшинные ткани и органы, органы брюшной полости и малого таза: 23 % — желудочно-кишечный тракт и брыжейка, 19 % — забрюшинное пространство, 9 % — малый таз, 7 % — матка, 33 % — мягкие ткани. При поражении желудочно-кишечного тракта ПЭКомы могут встречаться в толстой кишке (58,3 %), прямой кишке (20,8 %), тонкой кишке (8,3 %), двенадцатиперстной кишке (8,3 %), и желудке (4,3 %) [14].

ПЭКомы, возникающие в женских половых органах, таких как вульва, влагалище и шейка

матки, относятся к группе опухолей нижнего женского полового тракта. Первое сообщение о поражении матки ПЭКомой было сделано М. Реа в 1996 году [23]. К настоящему времени в англоязычной литературе описано около 78 случаев ПЭКомы матки. Опухоль матки чаще всего описывается в виде полиповидного новообразования эндометрия. В исследованиях R. Vang и R. L. Kempson выделены две группы ПЭКом матки: группа А, где клетки опухоли HMB45-позитивны, и группа В, где наблюдаются фокусы HMB45-позитивных клеток и выраженная реакция на актин и десмин. Обычно ПЭКомы матки имеют доброкачественное течение, однако возможно выявление метастазов в момент первичного обращения. Связь ПЭКом матки с TSC мало исследована, но при сочетании с TSC наблюдается более агрессивное течение заболевания. Некоторые исследователи указывают на ПЭКоматоз как отдельный подтип течения ПЭКом гинекологического тракта [24]. Кроме матки могут быть вовлечены лимфатические узлы, широкая связка матки, большой сальник, брюшина и стенка кишки. Размеры опухолевых поражений могут колебаться от 0,8 до 6 см. У пациенток с ПЭКомами гинекологического тракта также могут диагностироваться склерозирующие ПЭКомы, прогноз которых изучается.

Поражение яичников, вульвы и влагалища встречается значительно реже, чем поражение матки [15]. Поражение вульвы и влагалища было впервые описано Н. D. Tazelaar в 2001 году у 20-летней пациентки. Они также описали случай гигантской злокачественной ПЭКомы шейки матки и влагалища у 52-летней женщины. Пациентка прошла предоперационную лучевую терапию без эффекта, а затем была подвергнута радикальной операции, включавшей удаление матки, влагалища, мочевого пузыря и резекцию кишки [16].

В работе J. K. Schoolmeester было обнаружено, что только у трех из 16 описанных больных с ПЭКомами гинекологического тракта было поражение придатков и влагалища, в то время как основная часть была локализована в матке [17].

Диагностика ПЭКом женского полового тракта включает различные методы, такие как ультра-

звуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), а также биопсия и иммуногистохимический анализ. Прогноз и лечение пеком зависят от их локализации, размера, степени дифференцировки и наличия метастазов.

Иммуногистохимия

Иммуногистохимическое исследование является важным инструментом в диагностике и исследовании ПЭКом. Этот метод используется для определения присутствия и распределения различных белковых маркеров в тканях опухолей. Иммуногистохимические маркеры, используемые для диагностики и характеристики ПЭКом, включают белки, характерные для меланоцитов (например, S100, Melan-A, HMB-45) и гладкомышечной дифференцировки (например SMA, desmin). Комбинация этих маркеров позволяет более точно идентифицировать и оценить ПЭКому, а также дифференцировать от других опухолей.

Экспрессия HMB45 и Melan-A — иммуногистохимические маркеры часто используются для диагностики ПЭКомы. HMB45 — это моноклональное антитело, направленное против гликопротеина S-100, который экспрессируется в ПЭКомах. Melan-A (также известный как MART-1) также является маркером для клеток этих опухолей.

SMA (гладкая мускулатура актина) — иммуногистохимическое исследование на SMA может быть полезным для дифференциации ПЭКом от других опухолей, так как ПЭКомы часто проявляют позитивную реакцию на SMA.

Desmin — маркер обычно показывает положительную реакцию в ПЭКомах. Desmin является маркером для мышечных клеток, и его экспрессия может помочь в подтверждении миомиогенной природы опухоли.

AE1/AE3 — коктейль антител обычно используется для определения кератинов, белков, которые присутствуют в эпителиальных клетках. Позитивная реакция на AE1/AE3 может указывать на эпителиальный компонент в составе опухоли, что может быть полезным при дифференциальной диагностике.

CD117 (С-китин) — маркер может быть положительным в ПЭКомах. CD117 является мар-

кером для клеток, интерстициальных клеток Кадду.

Ki-67 — маркер является индикатором клеточной пролиферации и может быть полезен для определения степени активности опухолевого процесса.

Экспрессия TFE3 может быть связана с ПЭК-омами, особенно в случаях, когда наблюдается сопряженная патология.

Иммуногистохимические исследования пеком проводились многими учеными и исследовательскими группами. В частности, работы в этой области были проведены **Л. Bosincu**, который в своем исследовании обсуждает значение рецепторов прогестерона и эстрогенов в клетках ПЭКомы. В исследовании дана оценка экспрессии этих рецепторов в клетках ПЭКомы и их связи с клиническими параметрами, такими как прогноз и эффективность лечения. Рецепторы прогестерона и эстрогенов могут быть к гормонотерапии, поэтому понимание их роли в патогенезе ПЭКомы имеет важное значение для разработки новых методов лечения и улучшения результатов терапии [18]. Также в работах Р. Argani подробно описана высокая частота повреждений гена TFE3 в клетках ПЭКом, что является ключевым аспектом для понимания патогенеза этой опухоли [19]. Кроме того, в исследованиях J. L. Hornick и C. D. Fletcher представлены данные о распространенности ПЭКом в различных органах и их основных характеристиках. Описаны морфологические особенности ПЭКомы, включая структуру клеток и тканей опухоли, а также проведен анализ иммуногистохимических характеристик, таких как экспрессия белковых маркеров, что помогает в диагностике и классификации ПЭКомы [20]. Эти и многие другие исследователи внесли значительный вклад в понимание биологии, диагностики и лечения пеком.

Лечение

Хирургическое удаление опухоли остается основным методом лечения, однако в случае рецидива или метастазов может потребоваться дополнительная химиотерапия, лучевая терапия или таргетная терапия.

Проведенный А. Musella и соавт. анализ данных литературы за последние 70 лет показывает,

что хирургическое лечение больных с ПЭКомами гинекологического тракта остается основным методом, а проведение адъювантной терапии может быть рекомендовано больным с высоким риском прогрессирования заболевания в качестве попытки контроля течения опухолевого процесса [22].

Согласно исследованиям С. А. Проценко, прогресс в понимании молекулярных механизмов развития злокачественных ПЭКом привел к внедрению в клиническую практику таких препаратов, как mTOR-ингибиторы, что стало самым значимым изменением в лечении данной патологии. Применение рапамицина и его аналогов позволяет в большей степени повысить выживаемость и качество жизни пациентов в отличие от стандартных режимов химиотерапии. Следует помнить, что выявление перестройки гена TFE3 сопровождается резистентностью к mTOR-ингибиторам, и это диктует необходимость определения мутационного статуса генов TSC1, TSC2 и TFE3 у больных с высоким злокачественным потенциалом для выбора оптимальной тактики лечения [21].

Резервным, но менее эффективным методом поддерживающего контроля над заболеванием остается терапия ингибиторами ангиогенеза

как в монорежиме, так и в сочетании с mTOR-ингибиторами, а также терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Наличие в ПЭКомах экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону при исследовании гормонального профиля — доказательство того, что эстрогены являются актуальной мишенью для эндокринотерапии данной опухоли. Для решения проблемы преодоления резистентности лечения ПЭКом необходимы дальнейшие исследования в этой области [21].

Несмотря на значительные успехи в изучении ПЭКом все еще нет четкого понимания гистологической природы этих опухолей. Поэтому важно продолжать исследования прогностических факторов, которые могли бы помочь определить наилучший подход к лечению. Пациенты, получившие лечение по поводу предраковых состояний и опухолей различных органов, подлежат динамическому наблюдению на протяжении всего времени, независимо от характеристик агрессивности опухоли. Это необходимо для раннего выявления рецидивов и метастазов, что может повлиять на коррекцию лечебных стратегий и улучшить прогноз для пациентов с периваскулярными эпителиоидноклеточными опухолями.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Complexity of PEComas: Diagnostic approach, molecular background, clinical management K Utpatel et al. *Pathologie*. 2020 Jun.
2. Conlon N., Soslow R. A., Murali R. Perivascular epithelioid tumors (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol*. 2015; Vol. 68: 418–26.
3. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. Guido Martignoni et al. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Mar.
4. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. Khin Thway et al. *Ann Diagn Pathol*. 2015 Oct.
5. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Andrew L Folpe et al. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec.
6. Tuberous sclerosis: from tubers to mTOR. D. J. Kwiatkowski. *Ann Hum Genet*. 2003 Jan.
7. Bonetti F., Pea M., Martignoni G. et al. PEC and sugar // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1992. — Vol. 16. — P. 307 — 308.
8. Hornick J. L., Fletcher C. D. PEComa: what do we know so far? *Histopathology*. 2006; Vol. 48 (N 1): 75–82.
9. Armah H. B., Parwani A. V. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; Vol. 133 (N 4): 648–54.
10. Argani P., Aulmann S., Illei P. B., et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol*. 2010; Vol. 34 (N 10): 1395–406.
11. Lee S. E., Choi Y. L., Cho J., et al. Ovarian perivascular epithelioid cell tumor not otherwise specified with transcription factor E3 gene rearrangement: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012; Vol. 43 (N 7): 1126–30.
12. LeGallo R. D., Stelow E. B., Sukov W. R., et al. Melanotic Xp11.2 neoplasm of the ovary: report of a unique case. *Am J Surg. Pathol*. 2012; Vol. 36 (N 9): 1410–14.
13. TFE3 Gene Rearrangement in Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm (PEComa) of the Genitourinary Tract. Margherita Vannucchi et al. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Dec.

14. Kanazawa A., Fujii S., Godai T., et al. Perivascular epithelioid cell tumors of the rectum: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2014; Vol. 12: 12–8.
15. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of Vulva: a Rare Occurrence
16. Shah Naveed et al. *Indian J Surg Oncol.* 2022 Jun.
17. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST): a report of four cases. H. D. Tazelaar et al. *Mod Pathol.* 2001 Jun.
18. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *John Kenneth Schoolmeester et al. Am J Surg Pathol.* 2014 Feb.
19. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. Luisanna Bosincu et al. *Mod Pathol.* 2005 Oct.
20. PEComa-like Neoplasms Characterized by ASPSCR1-TFE3 Fusion: Another Face of TFE3-related Mesenchymal Neoplasia. Pedram Argani et al. *Am J Surg Pathol.* 2022.
21. PEComa: what do we know so far? J. L. Hornick et al. *Histopathology.* 2006 Jan.
22. Проценко С. А. и др. ПЭКомы: каковы возможности лечения? Обзор литературы и собственный опыт. 2019.
23. Musella A., De Felice F., Kyriacou A. K., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: a systematic review. *Int J Surg.* 2015; Vol. 19: 1–5.
24. Pea M., Bonetti F., Zamboni G., et al. Melanocyte-marker HMB45 is regularly expressed in angiomyolipoma of kidney. *OPathology.* 1991; Vol. 23: 185–8.
25. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. Russell Vang et al. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jan.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ростом Лайла Жамиль, ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: laylafrancais@yandex.ru

Rostom Layla J., resident of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1. e-mail: laylafrancais@yandex.ru

Князев Ростислав Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24; доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1, 89262847746, e-mail: sluwba@mail.ru, SPIN-код: 2512–6000, AuthorID: 928479, ORCID: 0000–0002–6341–0897

Knyazev Rostislav I., Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Oncogynecology of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., 115478, Moscow; Associate Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, e-mail: sluwba@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>

Комаров Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: komarovig@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

Komarov Igor G. M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Leading Research Associate of the Department of abdominal oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 24,, Professor of the Chair of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky of Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1 build. 1 e-mail: komarovig@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>