



ПРОБЛЕМА РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ В ГИНЕКОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ЗАБРЮШИННОЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕЙ ПЕКОМЫ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИНЫ 49 ЛЕТ

В. И. Ланчинский¹, Ю. В. Чушков^{1✉}, А. Б. Пономарев¹, Ю. И. Османов¹,
А. И. Ищенко¹, Н. В. Воробьев²

1. Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация

2. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

Резюме

В настоящее время опухолевое поражение органов репродуктивной системы занимает ведущее место в структуре гинекологических заболеваний. Одной из редких опухолей, которая может поражать органы репродуктивной системы, является пэкома – опухоль мезенхимального происхождения. Именно из-за своей редкой встречаемости врачи-гинекологи зачастую неправильно интерпретируют клинические данные и результаты обследования больных, расценивая опухоль как миому до получения результатов гистологического исследования. В статье описан клинический случай пациентки, которой был поставлен предварительный диагноз миома матки, в связи с чем было проведено плановое оперативное лечение. Однако во время операции была выявлена забрюшинная опухоль, исходящая из маточной вены. Проведенное в дальнейшем гистологическое и иммуногистохимическое исследования позволили установить диагноз склерозирующей пэкомы. В статье анализируются клинические особенности течения заболевания у пациентки, а также имеющиеся результаты инструментальных методов обследования, которые могли свидетельствовать о наличии пэкомы, а также отмечаются трудные вопросы постановки диагноза и тактика диагностического поиска.

Приводятся данные литературы о частоте выявления пэком, особенностях их структуры. Также отмечается возможность их локализации в различных органах, например, легких, печени, почек, а также мягких тканей. Подчеркивается возможность множественных поражений – пэкоматоза. Отмечается, что среди органов малого таза матка поражается наиболее часто, однако помимо нее в патологический процесс могут быть вовлечены лимфатические узлы таза, широкая связка матки, большой сальник, брюшина малого таза и стенка прямой кишки. Отдельно рассматривается вопрос о риске озлокачествления пэком, выделяется наличие трех видов пэком, что существенно влияет на вероятность рецидива заболевания после оперативного удаления, соответственно и тактику послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова:

оперативная гинекология, онкология, пэкома, диагностика пэком малого таза, оперативное лечение пэком малого таза, опухоль малого таза, забрюшинная опухоль, мезенхимальная опухоль

Для корреспонденции:

Чушков Юрий Васильевич – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>

SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350

ResearcherID: AAJ-9276-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ланчинский В. И., Чушков Ю. В., Пономарев А. Б., Османов Ю. И., Ищенко А. И., Воробьев Н. В. Проблема редких опухолей в гинекологии: клинический случай доброкачественной забрюшинной склерозирующей пэкомы малого таза у женщины 49 лет. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(2): 113-124. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-10>

Статья поступила в редакцию 11.01.2021; одобрена после рецензирования 10.04.2022; принята к публикации 07.06.2022.

© Ланчинский В. И., Чушков Ю. В., Пономарев А. Б., Османов Ю. И., Ищенко А. И., Воробьев Н. В., 2022

THE PROBLEM OF RARE TUMORS IN GYNECOLOGY: A CLINICAL CASE OF BENIGN RETROPERITONEAL SCLEROSING PELVIC PECOMA IN 49-YEAR-OLD WOMAN

V. I. Lanchinsky¹, Yu. V. Chushkov^{1✉}, A. B. Ponomarev¹, Yu. I. Osmanov¹, A. I. Ishchenko¹, N. V. Vorobev²

1. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

2. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

Abstract

The tumor lesions of the reproductive system organs carry the leading position in the structure of gynecological diseases. One of the rare tumors that can affect the organs of the reproductive system is pecoma, which is a tumor of mesenchymal origin. Because of its rare occurrence the gynecologists often misinterpret available clinical data and the results of patient's examination, diagnosing and treating the tumor as a myoma before having received the results of the histological examination. Our article describes a clinical case of a patient who had a preliminary diagnosis of uterine fibroids, and because of this fact the planned surgical treatment was carried out. But a retroperitoneal tumor originating from the uterine vein was detected during the surgery. The diagnosis of sclerosing pecoma was established by histological and immunohistochemical studies. The article analyzes the clinical features of the patient's disease, as well as the available results of instrumental methods of examination which can lead to final diagnosis of pecoma, also difficult issues of diagnosis and tactics of diagnostic search are noted.

The literature data on the frequency of detection of pecomas, the features of their structure are presented. It is marked, that there is also a possibility of pecoma's localization in various organs, for example, lungs, liver, kidneys, as well as in soft tissues. The possibility of multiple lesions – pecomatosis is emphasized. It is noted that among the pelvic organs the uterus is affected most often, but furthermore, the pelvic lymph nodes, the broad ligament, the omentum, the peritoneum of the pelvis and the rectum wall can be also involved in the pathological process. Risk factor of pecomas malignancy is discussed separately, the presence of three types of pecomas is determined. This fact significantly effects the probability of relapse of the tumor after surgical removal and, respectively, the tactics of postoperative follow-up of such patients.

Keywords:

operative gynecology, oncology, pecoma, diagnosis of pelvic pecoma, surgical treatment of pelvic pecomas, pelvic tumor, retroperitoneal tumor, mesenchymal tumor

For correspondence:

Yury V. Chushkov – associate professor at the department of obstetrics and gynecology No. 1 of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

E-mail: chushkov_yu_v@staff.sechenov.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>

SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350

ResearcherID: AAJ-9276-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Lanchinsky V. I., Chushkov Yu. V., Ponomarev A. B., Osmanov Yu. I., Ishchenko A. I., Vorobev N. V. The problem of rare tumors in gynecology: a clinical case of benign retroperitoneal sclerosing pelvic pecoma in 49-year-old woman. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(2): 113-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-10>

The article was submitted 11.01.2021; approved after reviewing 10.04.2022; accepted for publication 07.06.2022.

В настоящее время миома матки является частой патологией внутренних половых органов у женщин. Согласно данным литературы, данное заболевание занимает второе место по частоте встречаемости среди всех гинекологических болезней и уступает лишь воспалительным процессам органов репродуктивной системы. Среди женщин репродуктивного возраста миома матки является самой распространенной опухолью органов репродуктивной системы – 25–30 % женщин страдают данной патологией [1]. Именно поэтому миома матки является ведущим показанием к плановому оперативному лечению больных гинекологического стационара. В большинстве случаев при постановке клинического диагноза опухоль, поражающая тело матки, определяется гинекологами как миома несмотря на то, что на момент постановки диагноза не имеется ее гистологической верификации. На практике в большинстве случаев диагноз миомы матки полностью подтверждается гистологическим исследованием, однако в ряде случаев опухоль матки представляет собой иное по структуре новообразование, которые несет совсем другие риски и требует более углубленного обследования больных.

Цель исследования: демонстрация особенностей клинического случая, в котором данные предоперационного обследования были типичны для миомы матки и не позволяли заподозрить наличие редкой опухоли малого таза – пекомы.

Считаем целесообразным поделиться нашим наблюдением, одной из пациенток, поступившей в отделение гинекологии ГБУЗ «51 ГКБ ДЗМ» для оперативного лечения в плановом порядке. У пациентки было получено информированное согласие на представление в научных публикациях её медицинских данных в обезличенном виде.

Больная В., 49 лет, при поступлении в стационар активных жалоб не предъявляет.

Из анамнеза известно, что отец болел раком желудка, сама пациентка в детстве страдала частыми пневмониями, в 24 года перенесла флебэктомию на правой нижней конечности. На протяжении жизни с 25 лет произведено удаление 12 зубов со сформированными в области корней кистами, что потребовало проведение последующей установки имплантов.

В возрасте 26 лет при осмотре гинеколога была обнаружена киста влагалища, которая пациентку не беспокоила. В 36 лет по поводу лейкоплакии и рубцовой деформации шейки матки была выполнена биопсия шейки матки, диагностическое выскабливание эндометрия, одновременно была удалена киста влагалища. При операции было обнаружено, что киста влагалища расположена в толще передней стенки влагалища, имеет размеры до 2 см в диаметре, тесно прилежит к наружной трети уретры. По данным гистологического исследования – серозная киста влагалища.

Рост – 168 см, вес – 72 кг. Менструации начались в 14 лет, регулярные, по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, безболезненные. Беременностей – 3: родов – 1 (роды через естественные родовые пути), аборт – 2 – без осложнений. Вредные привычки – табакокурение, злоупотребление алкоголем – отрицает. Регулярный или постоянный прием лекарственных препаратов отрицает. Профессиональные вредности – отрицает. В настоящее время не работает.

Со слов женщины впервые опухоль в малом тазу обнаружена случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза в сентябре 2018 г.: в проекции правого яичника определяется образование овоидной формы, с достаточно ровными контурами, повышенной эхогенности, размерами 87 × 47 × 78 мм, при ЦДК васкуляризация не усилена, цветные локусы расположены преимущественно по периферии образования. Кровоток в центре: $V_{max} = 56,9$, $IP = 0,61$, по периферии $V_{max} = 31,7$, $IP = 0,63$. Образование было расценено как интралигаментарно расположенный миоматозный узел (рис. 1). Начато динамическое наблюдение, выполнено несколько УЗИ.

Данные повторного УЗИ в октябре 2018 г.: в проекции правых придатков, вдоль правого ребра матки и выше, тесно к ней определяется объемное образование, с четким ровным контурами округлой формы, сопоставимое по эхогенности с миометрием, размерами 90 × 60 × 31 см, структура его гомогенная (образование яичника?). При цветном дуплексном картировании указанного образования определяется умеренная васкуляризация интрадулярного типа (рис. 2), неизменные ткани яичника достоверно не определяются. Опухоль расценена как образование яичника или миома матки на ножке.

При УЗИ в ноябре 2018 г.: тело матки в *anteflexio*, отклонено влево, размеры не увеличены. Длина – 57 см, толщина – 41 см, ширина – 53 см. По передней стенке в области дна определяется интерстициальный миоматозный узел диаметром 14 мм, по задней левой боковой стенке – интерстициальный узел диаметром до 10 мм. М-Эхо 7 мм, контуры эндометрия четкие, ровные. Полость не расширена, седловидной формы. Шейка матки 34 мм, строение изменено за счет кист эндоцервикса размерами до 8 мм. Цервикальный канал расширен до 4 мм за счет слизи, по передней стенке включение овальной формы, повышенной эхогенности, размерами 8 × 4 × 5 мм. Правый яичник определяется в типичном месте, размеры длина – 25, толщина – 15 мм, ширина – 21 мм, с единичными фолликулами до 8 мм. Жидкость в позадиматочном пространстве не определяется.

В проекции правого яичника определяется образование овоидной формы, с достаточно четкими ровными контурами, повышенной эхогенности, размерами

87 × 47 × 78 см, при ЦДК васкуляризация не усилена, цветковые локусы расположены преимущественно по периферии образования. Кровоток в центре: $V_{max} = 56,9$, $IP = 0,61$, по периферии $V_{max} = 31,7$, $IP = 0,63$ (интралигаментарно расположенный миоматозный узел?). Заключение: объемное образование малого таза, миома матки.

Приводим данные дополнительного обследования от ноября 2018 г. Клинический анализ крови: эритроциты – 3,98 г/л, гемоглобин – 114 г/л, тромбоциты – 295 г/л, скорость оседания эритроцитов – 31 мм/ч, лейкоциты – 5,56 г/л; лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1,8 %, моноциты – 4,5 %, базофилы – 0,5 %, лимфоциты – 26,7 %. Глюкоза в крови – 4,06 ммоль/л. Общий анализ мочи, биохимический анализ крови без особенностей. Онкомаркеры: РЭА, СА-19-9, СА-125, СА-153-3, НЕ-4, ROMA, Cyfra21-1 в пределах нормы, однако наблюдалось увеличение СА72-4 – 8,47 (0–6,9 Ед/мл).

Проведены эзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, ирригоскопия – патологии не выяв-

лено. УЗ-ДГ вен нижних конечностей: варикозная болезнь нижних конечностей.

При влагалищном исследовании обнаружено: слизистая оболочка влагалища розовая, шейка матки подтянута высоко вверх и смещена вправо, тело матки смещено влево, ограничено в подвижности, нормальных размеров, в едином конгломерате тугоэластическим образованием, занимающим положение от области правых придатков и до правого бокового свода влагалища.

На основании имеющихся данных обследования поставлен диагноз: Опухоль правого яичника; субсерозный узел миомы на ножке?

Планируемый объем операции: чревосечение, пангистерэктомия с цитодиагностикой. В плановом порядке выполнена срединная лапаротомия и по вскрытию брюшной полости обнаружено: тело матки увеличено до 6 недель за счет множественных миоматозных узлов и диффузного аденомиоза, подвижное, серозный покров гладкий, блестящий. Придатки без видимых патологических изменений. Справа

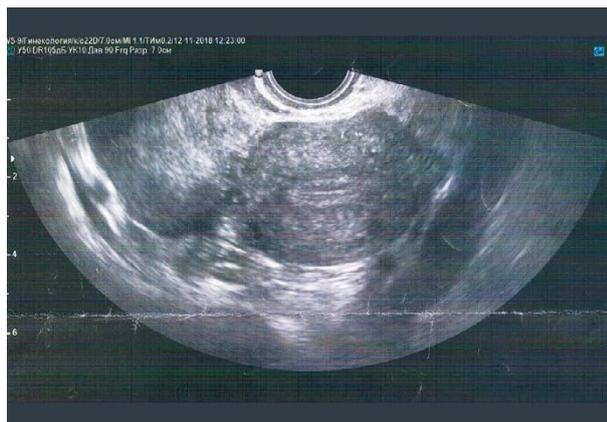


Рис. 1. Данные УЗИ органов малого таза – опухоль, расположенная по ребру матки.

Fig. 1. Ultrasound image of the pelvic organs shows a tumor located along the edge of the uterus.

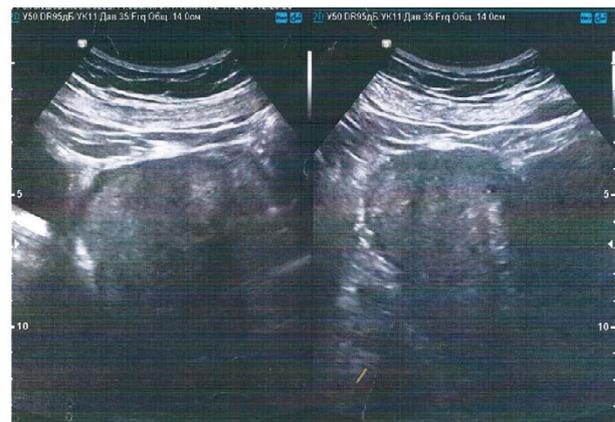


Рис. 2. Данные УЗИ органов малого таза – активное кровоснабжение миометрия и опухоли.

Fig. 2. Ultrasound image of the pelvic organs detects active blood supply to the myometrium and tumor.

забрюшинно между листками широкой маточной связки определяется мягкоэластичное образование до 10 см в диаметре, интимно прилегающее к правому ребру и шейке матки и занимающее весь правый параметрий и достигающее до нижнего полюса правого яичника. Операционный диагноз: забрюшинная опухоль малого таза, множественная миома матки с некрозом большого узла, аденомиоз. Решено произвести экстирпацию матки с маточными трубами, удаление опухоли параметрия. После мобилизации матки путем клемирования, пресечения, лигирования круглой маточной связки, собственной связки яичника, мезосальпинкса, пучков маточных сосудов и кардинальных и крестцово-маточных связок с обеих сторон, тупым и острым путем выделена и мобилизована опухоль в правом параметрии. Опухоль имеет тонкую серозную оболочку, консистенцию – напоминающую тесто, интимно спаяна с шейкой и ребром матки, занимая весь правый параметрий. После отделения от матки и окружающих тканей опухоль стала доступна детальному осмотру. При этом обнаружено, что она состоит из двух идентичных опухолей 7 см и 3 см, интимно прилегающих друг к другу, но не связанных между собой (рис. 3).

Данные опухоли исходят из разных частей маточной вены на расстоянии 1 см друг от друга (рис. 4).

Опухоли поочередно удалены с участками вены, откуда они исходили. Послеоперационный период протекал гладко, больная выписана на 7-е сутки после операции. При осмотре через 1 мес. после операции жалоб не предъявляет. Гинекологический статус: слизистая оболочка влагалища не изменена, купол влагалища сформирован, подвижен, безболезненный при осмотре, параметрии свободны, инфильтратов в малом тазу нет. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение, УЗИ-контроль органов брюшной полости.

Патогистологическое исследование

Макроскопическое описание: тело матки с мелкими узлами миомы; забрюшинная опухоль состоит из двух округлых образований диаметром 7 и 3 см, в тонкой серозной капсуле, красновато-синюшного цвета. На разрезе определяется сероватая дольчатого вида опухолевидная ткань, меньшее образование в тонкой серой капсуле, на разрезе темного и красного цвета, однородного вида.

Гистологическое заключение: фибролейомиома матки, участки эндометриоза. В полости матки железисто-фиброзный полип эндометрия, в шейке матки явления эндоцервикоза с эндоцервицитом, наботиевы кисты. Забрюшинная опухоль представляет собой фиброзную ткань, с множеством разнокалиберных сосудов венозного и артериального типа.

В виду неясной гистологической структуры опухоли решено пересмотреть препараты на кафедре патологоанатомической анатомии в ФГАОУ Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также выполнить гистоиммуногистологическое исследование препаратов опухоли (рис. 5–9).



Рис. 3. Фотография удаленной пекомы: на разрезе крупная опухоль, представленная плотной волокнистой тканью.

Fig. 3. Removed pecoma picture: there is a large tumor on the incision, represented by dense fibrous tissue.



Рис. 4. Фотография удаленной пекомы: видны крупные венозные сосуды, питающие опухоль и являющиеся ее составной частью.

Fig. 4. Removed pecoma picture: large venous vessels are visible that nourish the tumor and are an integral part of it.

Гистологическое заключение: Опухоль представлена тяжами и трабекулами мноморфных эпителиоидных клеток с гранулированной цитоплазмой и округлыми ядрами. Некоторые ядра опухолевых клеток содержат одно или два маленьких ядрышка. Эпителиоидные клетки образуют скопления вокруг стенок кровеносных сосудов. Между пластами и тяжами опухолевых клеток видно разрастание волокнистой соединительной ткани.

При иммуногистохимическом исследовании выявлена диффузная положительная экспрессия виментина, десмина, MiTF (микрофтальмия-ассоциированный

транскрипционный фактор), SMA (гладкомышечный актин). Отрицательная реакция на HMB-45 и мелан-А.

Заключение: склерозирующий вариант опухоли с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой – ПЭКомы (опухоль из периваскулярных эпителиоидных клеток).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пэкомы пред-

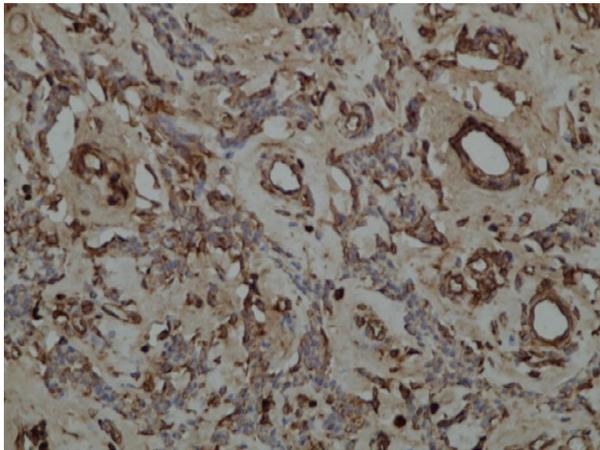


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование, клетки опухоли имеют диффузное распределение виментина (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig.5 Immunohistochemical study shows how tumor cells have a diffuse distribution of vimentin (immunohistochemical study, $\times 400$).

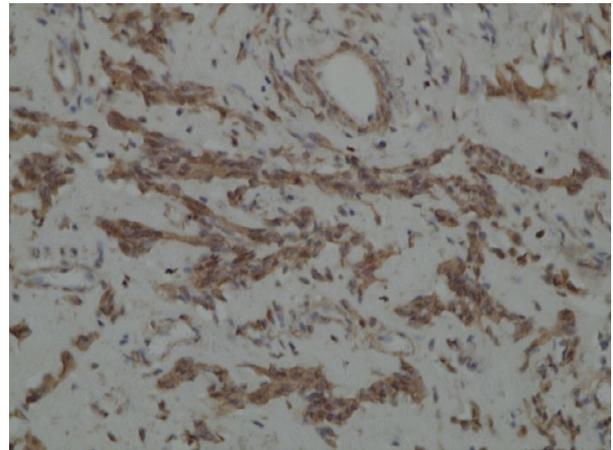


Рис. 6. Окрашивание ядра и цитоплазмы клеток (иммуногистохимическое исследование, микрофтальмия-ассоциированный фактор транскрипции, $\times 400$).

Fig. 6. Staining of the cellular nucleus and cytoplasm (immunohistochemical examination, microphthalmia-associated transcription factor, $\times 400$).

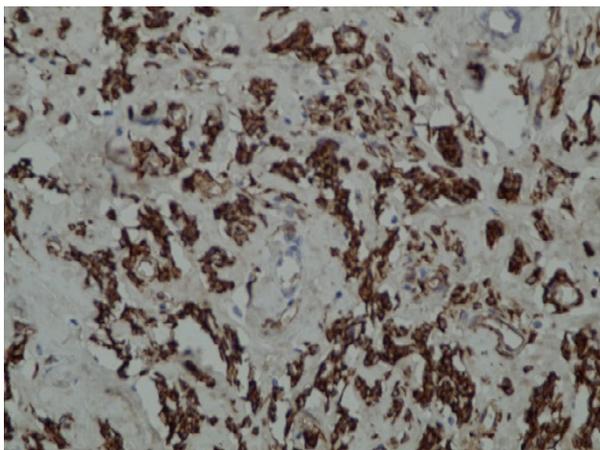


Рис. 7. Периваскулярные эпителиальноклеточные клетки склерозирующей ПЭКомы диффузно окрашиваются десмином (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig. 7. Perivascular epithelial cell cells of sclerosing pecoma are diffusely stained with desmin (immunohistochemical study, $\times 400$).

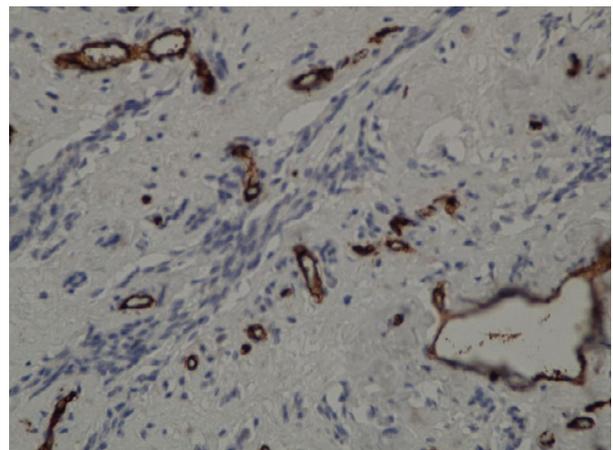


Рис. 8. Негативное окрашивание клеток склерозирующей ПЭКомы (иммуногистохимическое исследование, CD34, $\times 400$).

Fig. 8. Negative staining of sclerosing PEComa cells (immunohistochemical study, CD34, $\times 400$).

ставляют собой группу редких опухолей мезенхимального происхождения, берущих основу из периваскулярных эпителиоидных клеток, объединенных схожей гистологической и иммуногистохимической картиной. В настоящее время группа пэком представлена различными типами новообразований: ангиомиолипомы, светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого, лимфангиолейомиоматоз. К пэкомам относят и более редкие опухоли, например светлоклеточную миомеланоцитарную опухоль круглой связки матки связки печени, брюшно-тазовую саркому из периваскулярных эпителиоидных клеток и первично внелегочную светлоклеточную «сахарную» опухоль.

Первые описания пэком относятся к 1991 г., когда М. Rea et al. впервые описали эти изменения в ангиомиолипоме почки и светлоклеточной «сахарной» опухоли легких. Работы по изучению новообразований продолжились и уже через год в 1992 г. Bonetti et al. удалось выявить сходство картины при ангиомиолипоме почки и светлоклеточной «сахарной» опухоли легких и лимфангиолейомиоматозом. Исследователями было отмечено, что все эти новообразования различной локализации объединяет ряд общих признаков, а именно светлая эозинфильная клеточная цитоплазма клеток опухоли, наличие меланоцитарных и мышечных маркеров, а также рост опухоле-

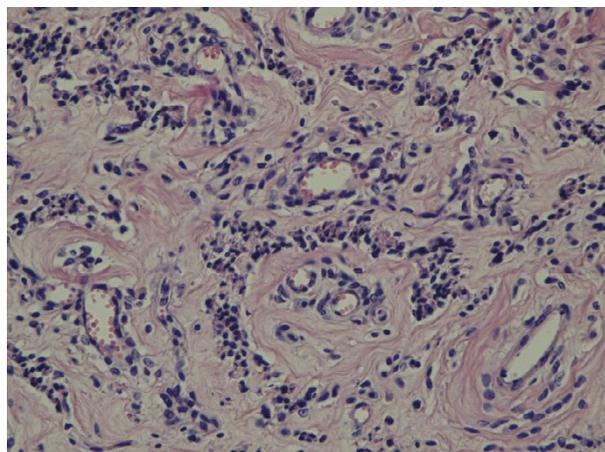


Рис. 9. Опухоль, состоящая из тяжей и трабекул цитологически однородных мягких эпителиоидных клеток с бледно-эозинфильной, зернистой до прозрачной цитоплазмы и круглых ядер с мелкими ядрышками, внедренных в обильную густо склеротическую строму. Опухоль содержит веретенообразный клеточный компонент. Клетки опухоли очагов расположены вокруг кровеносных сосудов. Митозов не определяется (иммуногистохимическое исследование, $\times 400$).

Fig. 9. A tumor consisting of strands and trabeculae of lithologically homogeneous soft epithelioid cells with pale-eosinophilic, granular to transparent cytoplasm and round nuclei with small nucleoli embedded in an abundant densely sclerotic stroma. The tumor contains a fusiform cellular component. The tumor cells of the foci are located around the blood vessels. Mitosis is not determined (immunohistochemical study, $\times 400$).

вых клеток вокруг тонкостенных сосудов. Еще через четыре года в 1996 г. G. Zamboni et al. описали схожие признаки у другой опухоли светлоклеточной «сахарной» опухоли поджелудочной железы, что позволило авторам объединить данные злокачественные новообразования в общее семейство – пэкомы. При дальнейшем исследовании в 2015 г. K. Thway и C. Fisher было показано, что клетки пэком прорастают в стенки кровеносных сосудов, часто инфильтрируя гладкие мышцы сосудов мелкого и среднего калибров [2]. Далее, по мере изучения свойств этих новообразований и накопления практических данных, в 2002 г. эти опухоли были включены в Международную классификацию сарком мягких тканей и костей.

Как показали дальнейшие исследования пэкомы имеют ряд иммуногистохимических особенностей, а именно определенные соотношения экспрессии меланоцитарных и мышечных маркеров, наличием виментина и рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Последнее обстоятельство может иметь существенное значение и, возможно, дает шанс рассмотреть вопрос о проведении терапии гормональными препаратами. Другая особенность пэком заключается в связи данного опухолевого процесса с туберозным склерозом – редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое вызывается мутациями генов туберозного склерозного комплекса-1 и -2 (TSC1 и TSC2) [3]. Однако не все исследователи с этим согласны – по мнению ряда авторов не все пэкомы имеют такую тесную связь с туберозным склерозом, а только ангиомиолипома, светлоклеточная «сахарная» опухоль и лимфангиолейомиоматоз с ним ассоциированы, причем чаще всего с TSC2 [4]. Было доказано, что гены TSC1 и TSC2 ответственны за кодировку выработки специфических белков – гамартина и туберина, – которые контролируют рост и пролиферацию клеток через другой внутриклеточный сигнальный комплекс mTORC1 (комплекс мишени рапамицина млекопитающих). Было показано, что мутации в генах туберозного комплекса запускают mTOR-сигнальный путь, который приводит к озлокачествлению опухолей [2].

В литературе описана возможность изменений гена TFE3 в клетках пэком – транскрипционного фактора E3 из семейства MiTF-TFE, который принимает участие в развитие таких клеток, как меланоциты. Такого рода опухоли имеют характерные клинко-морфологические особенности, в частности, более молодой возраст пациентов и минимальный уровень мышечных маркеров. Также в таких новообразованиях не имеется мутаций в генах TSC2, что сводит к минимуму эффективность таргетной терапии mTOR-ингибиторами [4].

Клинические исследования последних лет выявили неожиданное свойство пэком. Оказывается, что кро-

ме привычных для них локализаций – легкие, печень, почки – встречаются и так называемые пэкомы без дополнительного уточнения или PECOMA-NOS, которые могут встречаться в различных висцеральных органах, мягких тканях, включая кожу, а также в костях [3; 5].

В литературе описаны единичные случаи поражения орбиты глаза, сердца, молочной железы и брыжейки. Кроме того, были выявлены и представлено 5 случаев пекоматоза – множественных поражений организма, при этом патологический процесс в сочетании с туберозным склерозом чаще всего был локализован в малом тазу и половых органах [5; 7].

Согласно накопленным наблюдениям именно у женщин наиболее часто наблюдаются пэкомы. По данным литературы женщины страдают этим заболеванием в 6 раз чаще вне зависимости от локализации процесса. При этом средний возраст выявления болезни составляет 46–54 года, хотя описаны пэкомы у женщин практически всех возрастов: от 15 до 97 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что до 38 % всех PECOMA-NOS представляли собой поражения матки [3].

В настоящее время выделяют три вида пэком в зависимости от степени злокачественности: доброкачественные, злокачественные и опухоли с неясным злокачественным потенциалом. К сожалению, еще окончательно не определены критерии малигнизации пэком вследствие небольшого числа зарегистрированных случаев этой патологии.

Общепризнанными факторами риска рецидива и метастазирования пэкомы являются значительный ее размер – более 5 см – и высокая митотическая активность – более 1 митоза на 50 полей зрения – при наличии участков некроза.

Второстепенными факторами являются клеточная атипия, инфильтративный рост пэкомы и инвазия кровеносных сосудов [2; 4].

Не имеющие ни одного из перечисленных признаков пэкомы считаются доброкачественными, новообразования с хотя бы одним из этих признаков относят к опухолям с неясным прогнозом. При наличии всех указанных критериев у 71 % больных развиваются метастазы или рецидив пэкомы, что подтверждает надежность этих признаков [5].

Первое сообщение о поражении матки пэкомами было сделано М. Реа с соавт. в 1996 г. До настоящего времени в зарубежной литературе описано 78 случаев пэком матки [5].

Показано, что большинство пэком органов репродуктивной системы женщин имеют спорадический характер и в настоящее время не доказана их связь с туберозным склерозом.

Необходимо признать, что настоящее время недостаточно наблюдений для системного анализа проявлений пэком вследствие редкой их встречаемости.

Среди уже описанных случаев пэком матки клиническая картина была неспецифична [6].

Размеры пэкомы наиболее часто находятся в границах от 0,8 до 6 см, при этом опухоль наиболее часто формируется в виде полиповидного новообразования эндометрия. В отличие от поражения матки пэкомы других органов репродуктивной системы – яичников, влагалища и вульвы – встречаются значительно реже.

Проведенный R. Vang и R. L. Kempson [6] анализ данных позволил разделить пэкомы матки на две группы в зависимости от их структуры: группу А, в которую вошли HMB45-позитивные клетки опухоли, группа В – пэкомы матки с фокусами HMB45-позитивных клеток и выраженной реакцией на актин и десмин.

Согласно имеющимся данным литературы в большинстве своем пэкомы матки имеют доброкачественное течение при первичном обращении, однако это не исключает выявления метастазов пэком при дообследовании больных. Указанное обстоятельство еще раз подчеркивает возможность злокачественного течения заболевания [7; 8]. Также было отмечено, что у больных, страдающих пэкомами женских половых органов, в ряде случаев выявляются склерозирующие пэкомы, и эти случаи требуют дополнительного изучения из-за неясного прогноза заболевания.

Среди публикаций мало сообщений о связи пэкомы матки с TSC, при этом в случае наличия такого сочетания заболевание имеет агрессивное течение [9].

Кроме типичного для пэком поражения матки в патологический процесс могут быть вовлечены и другие ткани: широкая связка матки, стенка кишечника, париетальная брюшина и большой сальник. N. Conlon с соавт. полагает, что пекоматоз следует рассматривать отдельно от пэком, как обособленную патологию гинекологического тракта [5].

После первого описания светлоклеточной «сахарной» опухоли в поджелудочной железе G. Zamboni с соавт. активное изучение и описание пэком активно продолжилось. С 1996 г. по настоящее время описано большое число анатомических областей, где была выявлена светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого (Clear cell «sugar» lung trouble, CCST). Для упорядочения классификации этих разнообразных новообразований было решено выделить данные поражения из классических опухолей, используя термин Clear cell «sugar» lung trouble (CCST) или пэкомы других локализаций. В литературе описаны поражения опухолевым процессом круглой связки печени, печени, прямой кишки, вульвы, влагалища, яичника, сердца, молочной железы, общего желчного протока, мочевого пузыря, простаты, уретры, основания черепа, орбиты, кожи, костей, мягких тканей бедра, передней брюшной стенки и т.д. [10; 11].

Используя результаты публикаций и собственные данные J. L. Hornick и С. D. Fletcher проанализировали наиболее частые локализации PEComa-NOS [12]. По их данным в большинстве случаев опухоль располагается забрюшинно, поражая органы брюшной полости и малого таза: в 33 % наблюдений выявлялось поражение мягких тканей, в 23 % – желудочно-кишечного тракта и брыжейки, в 19 % отмечено забрюшинное расположение, в 9 % – поражения малого таза, а в 7 % – матки. В малом тазу пекомы могут располагаться в стенке таза или в дугласовом пространстве, нарушая функции окружающих органов [13; 14]. Учитывая имеющуюся информацию о различных локализациях пэкомы стали называть «вездесущей опухолью».

Согласно данным литературы и раньше, и в настоящее время основным и наиболее надежным методом лечения нематастатических пэком по-прежнему остается хирургическое лечение [5; 12].

При беглом анализе данных нашей больной ничего не предвещало того, что мы наблюдаем такую редкую опухоль, как пэкома. На первый взгляд клиническая картина указывала на наличие миоматозного узла, расположенного в толще широкой маточной связки, а именно: интралигаментарного миоматозного узла. Также можно было предположить наличие опухоли яичника – именно такой диагноз и был установлен перед операцией на основании имеющихся данных обследования. К тому же отсутствие жалоб, отсутствие изменений в онкомаркерах СА-125, СА 19–9 и HE4, отсутствие выраженных изменений со стороны органов желудочно-кишечного тракта не давало нам оснований подозревать наличие опухоли половых органов, заслуживающей повышенного внимания. После визуального осмотра внутренних половых органов стало понятно, данное новообразование не является опухолью яичника: придатки на стороне поражения были не изменены, а образование находилось забрюшинно в толще широкой маточной связки. Соответственно, на первоначальном этапе перед операцией диагноз был сформулирован как миома матки. Первые сомнения в правильности диагноза появились во время операции. Действительно, мягкость и неоднородность консистенции сначала дали повод подозревать наличие вторичных изменений в миоматозном узле, а именно: некроза узла. Однако при выделении опухоли из окружающих тканей новые данные поставили под сомнения нашу первоначальную диагностику – миома матки. Во-первых, нетипичным для миомы было расположение опухоли, а именно то обстоятельство, что она прилежала, а не исходила из маточного ребра, как миома. Во-вторых, факт того, что опухоль исходила из венозного сплетения, факт, также установленный только интра-

операционно, дал нам возможность предположить, что источником новообразования не являются ткани матки, и следует думать о внегенитальном происхождении опухоли. Обращает на себя внимание тот факт, что стандартного гистологического исследования оказалось недостаточно для морфологической верификации опухоли и только выполнение иммуногистохимического исследования дало возможность поставить правильный диагноз, а именно склерозирующий вариант опухоли с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой. С другой стороны, имеющиеся данные анамнеза – указание на опухоль желудка у отца, удаление 12 кист зубов, частые пневмонии в детстве, флебэктомия правой нижней конечности на стороне опухоли малого таза в раннем возрасте – 24 года – могли свидетельствовать о предрасположенности к опухолевому процессу, а также к туберозному склерозу у этой пациентки.

Также обращало на себя внимание повышение уровня СА 72–4 – 8,47 (0–6,9) Ед/мл, что имеет место при доброкачественных образованиях и муцинозном раке яичников.

Приведенное клиническое наблюдение еще раз подчеркивает необходимость более широкого применения дополнительных методик обследования в предоперационном периоде. Возможно, выполнение МРТ органов малого таза позволило бы получить более точное представление о структуре этой опухоли. Полагаем, что в случаях нетипичной макроскопической картины опухоли всегда следует рассматривать вопрос о проведении иммуногистохимического исследования тканей для точной ее верификации опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая представление нашего клинического наблюдения, хотелось бы подчеркнуть, что многое в патогенезе, структуре и рисках развития пэком остается невыясненным несмотря на накопление данных клинических наблюдений и значительный прогресс в изучении морфологии. Полагаем, что и в настоящее время остается актуальным сбор и накопление данных об этой редкой опухоли, что позволит более точно описать их клинические проявления и даст практикующим врачам надежные критерии диагностики этих опухолей до проведения оперативного лечения.

Отдельный важный вопрос – риски их возникновения и риски малигнизации – также нуждается в дальнейшем изучении. Имеющиеся данные научных исследований и клиническая практика отмечают важность оценки всех данных анамнеза и перенесенных ранее заболеваний, даже тех, которые, как

может показаться на первый взгляд, не могут иметь никакого влияния на формирование диагностического поиска и тактику лечения и относятся к нарушению других органов и систем. В настоящее же время все пациенты, которые проходили лечение по поводу пэком, нуждаются в тщательном и продолжительном наблюдении вне зависимости от локализации пэкомы с учетом возможного риска развития рецидива заболевания либо появления метастазов. Кроме того, необходимо помнить, что любая опухоль любой локализации может иметь особое, нетипичное строение и может представлять собой такую редкую опухоль, как пэкома.

В приведенном случае опухоль у пациентки не проявляла себя активными жалобами, при обследовании

по данным УЗИ органов малого таза имела картину, схожую с миомой матки. Полагаем, что у пациенток с локализацией опухоли в толще широкой маточной связки и/или выявлении активного кровотока в опухоли при УЗИ органов малого таза целесообразно выполнение МРТ малого таза для получения дополнительных сведений о структуре и границе опухоли. Также приведенный клинический случай еще раз подтверждает важность выполнения иммуногистохимического исследования в случаях нетипичных узлов для верного определения структуры опухоли.

Именно привлечение внимания врачей к проблеме своевременной диагностики и эффективного лечения больных с редко встречающимися опухолями и явилось целью написания этой статьи.

Список источников

- Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М, 2010, 244 с.
- Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Oct;19(5):359–368. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003>
- Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Apr;133(4):648–654. <https://doi.org/10.5858/133.4.648>
- Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, Wang L, Park KJ, Murali R, et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):394–404. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000349>
- Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015 Jun;68(6):418–426. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202945>
- Vang R, Kempson RL. 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. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jan;26(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00001>
- Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005 Dec;29(12):1558–1575. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37>
- Cossu A, Paliogiannis P, Tanda F, Dessole S, Palmieri G, Capobianco G. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):309–312.
- Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G, Nogales FF, Longa L, Maccioni A, et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod Pathol.* 2005 Oct;18(10):1336–1342. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800433>
- Давыденко П. И., Кармазановский Г. Г., Широков В. С., Паклина О. В., Вишневецкий В. А. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2013;(7):4–12.
- Mentzel T, Reisschauer S, Rütten A, Hantschke M, Soares de Almeida LM, Kutzner H. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. Histopathology.* 2005 May;46(5):498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02105.x>
- Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology.* 2006 Jan;48(1):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02316.x>
- Kim H-S, Park M-I, Suh K-S. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005 Oct;20(5):904–907. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.904>
- Gronchi A, Diment J, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathology.* 2004 Mar;44(3):292–295. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01801.x>

References

- Ishchenko AI, Botvin MA, Lanchinsky VI. Uterine fibroids. Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2010, 244 p. (In Russ.).

2. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Oct;19(5):359–368. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003>
3. Armah HB, Parwani AV. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Apr;133(4):648–654. <https://doi.org/10.5858/133.4.648>
4. Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR, Wang L, Park KJ, Murali R, et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2015 Mar;39(3):394–404. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000349>
5. Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015 Jun;68(6):418–426. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202945>
6. Vang R, Kempson RL. 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. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jan;26(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00001>
7. Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2005 Dec;29(12):1558–1575. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37>
8. Cossu A, Paliogiannis P, Tanda F, Dessole S, Palmieri G, Capobianco G. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):309–312.
9. Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G, Nogales FF, Longa L, Maccioni A, et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Mod Pathol.* 2005 Oct;18(10):1336–1342. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800433>
10. Davydenko PI, Karmazanovskii GG, Shirokov VS, Paklina OV, Vishnevskii VA. Problems of the diagnostics of perivascular epithelial cell tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2013;(7):4–12. (In Russ.).
11. Mentzel T, Reissshauer S, Rütten A, Hantschke M, Soares de Almeida LM, Kutzner H. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. Histopathology.* 2005 May;46(5):498–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02105.x>
12. Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology.* 2006 Jan;48(1):75–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02316.x>
13. Kim H-S, Park M-I, Suh K-S. Lymphangiomyomatosis arising in the pelvic cavity: a case report. *J Korean Med Sci.* 2005 Oct;20(5):904–907. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.904>
14. Gronchi A, Diment J, Colecchia M, Fiore M, Santinami M. Atypical pleomorphic epithelioid angiomyolipoma localized to the pelvis: a case report and review of the literature. *Histopathology.* 2004 Mar;44(3):292–295. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01801.x>

Информация об авторах:

Ланчинский Виктор Иванович – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-9086>, AuthorID: 206143

Чушков Юрий Васильевич ✉ – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>, SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350, ResearcherID: AAJ-9276-2021

Пonomarev Андрей Борисович – доцент кафедры патологической анатомии имени академика А. И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>, AuthorID: 202700

Османов Юсиф Исламович – доцент кафедры патологической анатомии имени академика А. И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>, SPIN: 4998-9564, AuthorID: 1084766

Ищенко Анатолий Иванович – профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-953X>, SPIN: 3294-3251, AuthorID: 333464

Воробьев Николай Владимирович – заведующий отделением, врач-уролог Урологического отделения с химиотерапией Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Information about authors:

Victor I. Lanchinsky – associate professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-9086>, AuthorID: 206143

Yury V. Chushkov ✉ – associate professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8125-1829>, SPIN: 6066-9273, AuthorID: 908350, ResearcherID: AAJ-9276-2021

Andrey B. Ponomarev – associate professor of the department of pathological anatomy named after Academician A. I. Strukov I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-5723>, AuthorID: 202700

Yuseef I. Osmanov – associate professor of the department of pathological anatomy named after Academician A. I. Strukov I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7269-4190>, SPIN: 4998-9564, AuthorID: 1084766

Anatoliy I. Ishchenko – professor of the department of obstetrics and gynecology No. 1 named after N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-953X>, SPIN: 3294-3251, AuthorID: 333464

Nikolai V. Vorobev – head of the department, urologist at the urological department with chemotherapy courses at the department of tumors of the reproductive and urinary organs P. A. Herzen MNIIOI – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>, SPIN: 3426-9843, AuthorID: 195018

Вклад авторов:

Ланчинский В. И. – выполнение операции, финальная правка статьи;

Чушков Ю. В. – написание текста, ассистенция на операции, анализ и интерпретация данных литературы;

Пономарев А. Б. – проведение гистологического и иммуногистохимического исследований;

Османов Ю. И. – подготовка иллюстраций гистологического и иммуногистохимического исследований;

Ищенко А. И. – формирование концепции статьи, научное редактирование;

Воробьев Н. В. – оформление библиографии, техническое редактирование текста.

Authors contribution:

Lanchinsky V. I. – performing the surgery, the final editing of the article;

Chushkov Yu. V. – text writing and formation the article, surgery assistance, analysis and interpretation of literature data;

Ponomarev A. B. – conducting histological and immunohistochemical studies;

Osmanov Yu. I. – editing and finalization of histological and immunohistochemical studies illustrations;

Ishenko A. I. – formation of the article concept, scientific editing;

Vorobov N. V. – design of the bibliography, technical text editing.