

## Вторичный амилоидоз при муковисцидозе: наблюдение из практики

А.Л.Черняев<sup>1,2</sup>, С.А.Красовский<sup>1</sup>, О.Н.Бродская<sup>3</sup> ✉, И.Н.Бутюгина<sup>1</sup>, М.В.Самсонова<sup>1,4</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10
- <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»: 117418, Россия, Москва, ул. Щюрупы, 3
- <sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- <sup>4</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы»: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр. 6

### Резюме

Увеличение продолжительности жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) ассоциировано с возрастанием риска развития системного амилоидоза, однако ценность подробного разбора отдельных клинических наблюдений обусловлена редкостью данной патологии. Целью данной работы являлось обсуждение патоморфологии и подходов к диагностике, лечению и профилактике осложнений вторичного амилоидоза на фоне МВ на примере клинического наблюдения. **Результаты.** Мутация гена трансмембранного регуляторного белка МВ приводит к нарушению функции хлорного канала, который локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике. В результате формируется недостаточность мукоцилиарного клиренса ДП, что создает благоприятные условия для появления и прогрессирования респираторной инфекции и поддержания хронического воспаления. Риск развития вторичного АА-амилоидоза при МВ ассоциирован с хроническим воспалением и коррелирует с уровнем маркеров острой фазы воспаления (С-реактивным белком, сывороточным амилоидом А). Приводится описание клинического наблюдения за пациентом 23 лет. Проявления МВ (рецидивирующие респираторные инфекции и панкреатическая недостаточность) выявлены при рождении, диагноз установлен в возрасте 2 лет на основании потовой пробы, при генотипировании установлен тип мутации 2184insA/CFTRdele2,3. Особенностью представленного наблюдения является развитие вторичного системного амилоидоза у взрослого больного с МВ с поражением почек, печени, селезенки, толстой кишки, лимфатических узлов. В клинической картине превалировал нефротический синдром, ассоциированный с гиперкоагуляцией вследствие потери с мочой естественных антикоагулянтных факторов (антитромбина и протеина S), а также повышенным синтезом прокоагулянтов (факторов V, VII, и фибриногена). Непосредственной причиной смерти явилась тромбозомболия легочных артерий из тромбированных вен голени, которая, вероятнее всего, связана с гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, которые обусловлены нефротическим синдромом и вторичным амилоидозом. **Заключение.** Хроническое системное воспаление при МВ способствует развитию вторичного амилоидоза с поражением почек и развитием нефротического синдрома, который, в свою очередь, провоцирует гиперкоагуляцию и риск тромбозомболических осложнений.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, вторичный амилоидоз, АА-амилоидоз, клиническая картина, патологическая анатомия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для публикации статьи.

**Этическая экспертиза.** Данная публикация не противоречит этическим нормам, имеет описательный характер и не затрагивает личных интересов пациентов, все данные пациентов обезличены.

© Черняев А.Л. и соавт., 2025

Для цитирования: Черняев А.Л., Красовский С.А., Бродская О.Н., Бутюгина И.Н., Самсонова М.В. Вторичный амилоидоз при муковисцидозе: наблюдение из практики. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 254–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-254-261

## Secondary amyloidosis in cystic fibrosis: a case from clinical practice

Andrey L. Cherniaev<sup>1,2</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>1</sup>, Olga N. Brodskaya<sup>3</sup> ✉, Irina N. Butyugina<sup>1</sup>, Maria V. Samsonova<sup>1,4</sup>

- <sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia
- <sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia
- <sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- <sup>4</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the city of Moscow “Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S.Loginov of the Department of Healthcare of the City of Moscow”: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

## Abstract

Increasing life expectancy of patients with cystic fibrosis is associated with an increased risk of systemic amyloidosis. At the same time, the rarity of this pathology determines the value of detailed analysis of individual clinical cases. **The aim** of the work was to discuss the pathogenesis and approaches to diagnosis, treatment, and prevention of complications of secondary amyloidosis in cystic fibrosis illustrated by a clinical case. **Result.** Mutation of the cystic fibrosis transmembrane regulatory protein gene leads to impaired function of the chlorine channel, which is localized mainly in the epithelial cells of the respiratory tract, salivary glands, sweat glands, pancreas, and intestine. As a result, mucociliary clearance of the respiratory tract becomes insufficient, which creates favorable conditions for the emergence and progression of respiratory infection and maintenance of chronic inflammation. The risk of secondary AA-amyloidosis in cystic fibrosis is associated with chronic inflammation and correlates with the level of markers of the acute phase of inflammation (C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA)). The article describes a 23-year-old patient. The manifestations of cystic fibrosis (recurrent respiratory infections and pancreatic insufficiency) were detected at birth. The diagnosis was made at the age of 2 years based on a sweat test; genotyping revealed a 2184insA/CFTRdele2,3 mutation. The peculiarity of the presented case is the development of secondary systemic amyloidosis in an adult patient with cystic fibrosis with kidney, liver, spleen, colon, and lymph node involvement. The clinical picture was dominated by nephrotic syndrome, which is associated with hypercoagulability due to loss of natural anticoagulant factors (antithrombin and protein S) with urine, as well as increased synthesis of procoagulants (factors V, VII, and fibrinogen). The immediate cause of death was pulmonary embolism from thrombosed veins of the lower legs, which is most likely associated with hypercoagulability and endothelial dysfunction due to nephrotic syndrome and secondary amyloidosis. **Conclusion.** Chronic systemic inflammation in cystic fibrosis contributes to the development of secondary amyloidosis with renal damage and the development of nephrotic syndrome, which in turn provokes hypercoagulability and the risk of thromboembolic complications.

**Key words:** cystic fibrosis, secondary amyloidosis, AA-amyloidosis, clinical manifestation, pathologic anatomy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The publication had no financial support.

**Ethical review.** This publication does not contradict ethical standards, is descriptive in nature and does not affect the personal interests of patients, all patient data are anonymized.

© Cherniaev A.L. et al., 2025

For citation: Cherniaev A.L., Krasovskiy S.A., Brodskaya O.N., Butyugina I.N., Samsonova M.V. Secondary amyloidosis in cystic fibrosis: a case from clinical practice. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (2): 254–261 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-254-261

Муковисцидоз (МВ) развивается в результате мутации гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы, и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутация гена трансмембранного регуляторного белка МВ (*CFTR*) при МВ приводит к нарушению функции хлорного канала, который локализуется в основном в эпителиальных клетках дыхательных путей (ДП), слюнных, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике [1].

Нарушение функции белка *CFTR* играет ключевую роль в патогенезе развития патологии легких, при этом блокируется транспорт ионов хлора в эпителиальных клетках бронхиального дерева и увеличивается абсорбция ионов натрия, вследствие чего происходит дегидратация бронхиального секрета, который становится более густым и вязким. В свою очередь, это приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса и застою секрета [2], что создает благоприятные условия для появления и прогрессирования респираторной инфекции.

Наиболее частыми возбудителями при МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, в последние годы – *Burkholderia cepacia complex* (*Bcc*) и ряд других грамотрицательных микроорганизмов. Персистирующая бактериальная инфекция и воспаление ведут к структурным нарушениям ДП. Формируется «порочный круг», при котором бронхоэктазы и бронхиальная обструкция способствуют хроническому течению бактериальной инфекции, а инфекционный процесс усугубляет тяжесть бронхоэктазий [3].

Амилоидоз – группа редких заболеваний, при которых наблюдается отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида, что приводит к нарушению структуры и функции пораженных органов. Выделяются первичный (идиопатический), генетический (семейный) и вторичный (приобретен-

ный) амилоидоз. Локализации отложений амилоидных масс могут быть самыми разнообразными [4]. При МВ развивается вторичный АА-амилоидоз (А-амилоид, А-протеин), при котором белок фибрилл амилоида образуется макрофагами из гуморального предшественника сывороточного амилоида А (САА), который вырабатывается в печени при воздействии интерлейкина-1, концентрация последнего увеличивается в ходе хронического воспаления при наличии множественных бронхоэктазов [5, 6]. Риск вторичного АА-амилоидоза при хроническом воспалении ассоциирован с персистирующим повышением маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), САА).

Вторичный амилоидоз составляет 60–90 % от всех видов амилоидоза, а при хронических нагноительных заболеваниях легких развивается в 30 % случаев [7]. Впервые вторичный амилоидоз при МВ описан в 1967 г. Возраст диагностики амилоидоза при МВ составляет 13–37 лет, медиана дебюта протеинурии – 21 год [8]. Предрасполагающими к развитию амилоидоза факторами являются колонизация *P. aeruginosa* и неадекватное лечение больных в детском возрасте [9]. Группа риска для развития амилоидоза представлена пациентами с МВ в возрасте старше 15 лет. Как правило, амилоидоз почек при МВ диагностируется на стадии возникновения нефротического синдрома [7]. *В.В. Тец и соавт.* сделано предположение, что в развитии амилоидоза при наличии синегнойной палочки, золотистого стафилококка, стрептококков, клебсиеллы определенную роль может играть бактериальный β-амилоид [10].

При современной морфологической диагностике амилоидоза предусматривается не только обнаружение с помощью окраски конго красным (по *Puchtler*), флюоресцентной микроскопии с тиофлавином Т,

S и поляризационной микроскопии, но и обязательное типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику. Для типирования часто применяется проба с перманганатом калия. Однако окрасочные методы не всегда позволяют установить тип амилоида. Наиболее часто для гистологического подтверждения амилоидоза проводится биопсия слизистой оболочки прямой кишки, десны, абдоминальной жировой ткани, почки. Биопсия слизистой и подслизистой слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70 % больных, а биопсия почки – практически в 100 % случаев.

Целью работы являлось обсуждение на примере клинического наблюдения патоморфологии и подходов к диагностике, лечению и профилактике осложненного вторичного амилоидоза на фоне МВ. Приводится собственное наблюдение развития вторичного амилоидоза различных органов у пациента с МВ.

### Клиническое наблюдение

Пациент С. 23 лет. Проявления МВ (рецидивирующие респираторные инфекции и панкреатическая недостаточность) отмечались с рождения, но диагноз был установлен в возрасте 2 лет на основании потовой пробы. В дальнейшем при проведении генетического исследования выявлены 2 патогенных варианта гена *CFTR* – 2182insA и *CFTR*dels2,3. В настоящее время таргетная терапия для данного генотипа не разработана. В раннем детстве произошло инфицирование ДП *S. aureus*, затем присоединилась *P. aeruginosa*, с 2013 г. – *Vcc*. Пациент наблюдался в региональном центре МВ, регулярно получал стандартную терапию, дополнительное гиперкалорийное питание. С момента инфицирования *Vcc* в подростковом возрасте состояние пациента ухудшилось. С начала 2022 г. наблюдалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания, которое выражалось в стойких температурных реакциях и необходимости проведения частых курсов внутривенной антибактериальной терапии (АБТ), после которых отмечалась непродолжительная ремиссия.

В ноябре 2022 г. на высоте обострения впервые появилось кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте, в дальнейшем кровохарканье периодически рецидивировало.

В январе 2023 г. пациент был экстренно госпитализирован в связи с тонкокишечной непроходимостью, устраненной во время операции, однако в связи с сопутствующим развитием бронхолегочного обострения отлучить пациента от искусственной вентиляции легких не удалось в течение 17 дней. В результате осложнений послеоперационного периода развилась хроническая гипоксемия. В течение 2023 г. пациент 4 раза был госпитализирован в связи с обострениями МВ и усугублением дыхательной недостаточности (ДН).

В мае 2023 г. впервые зарегистрирована гиперкапния (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) – до 63,1 мм рт. ст., pH – 7,425; парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) – 60,0 мм рт. ст., насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) – 88,2 %), в связи с этим инициирована длительная неинвазивная вентиляция легких. Тогда же по данным спирометрии выявлена обструкция крайне тяжелой степени (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\text{ОФВ}_1$ ) – 0,73 л (15 %<sub>долж.</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 1,32 л (23 %<sub>долж.</sub>).

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния, в июле 2023 г. пациент включен в лист ожидания трансплантации легких.

В течение 2023 г. неоднократно проводилось бактериологическое исследование мокроты, в ходе которого выявлялись *B. cenocepacia*, *B. vietnamensis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, при этом у пациента выделялось большое количество гнойной мокроты в сочетании с эпизодами лихорадки, явлениями интоксикации. По данным общего и биохимического анализа крови стойко регистрировался умеренный лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня СРБ. На фоне комбинированной АБТ удалось достичь лишь некоторого уменьшения степени гнойности мокроты, интоксикации, тяжести ДН, а также снижения, но не нормализации показателей системного воспаления (СОЭ и СРБ), сохранялся стойкий субфебрилитет.

В мае 2023 г. впервые выявлена протеинурия до 1 г / л, изменений в осадке анализа мочи не отмечено. Функциональная способность почек оставалась сохранной:

- уровень креатинина – 52,8 мкмоль / л;
- мочевины – 2,5 ммоль / л;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 140,17 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>.

К июлю 2023 г. протеинурия достигла 2 г / л, отеков не отмечалось, мочевого осадок по-прежнему был в норме, уровень креатинина составлял 84,7 мкмоль / л, СКФ – 114, 88 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>.

В ноябре 2023 г. на фоне обострения бронхолегочной инфекции впервые появился отечный синдром в виде мягких симметричных отеков стоп, голеней, бедер, поясницы, передней брюшной стенки. Для поиска причин отечного синдрома проведено обследование (эхокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, биохимическое исследование), исключены такие причины задержки жидкости, как патология печени и сердечная недостаточность.

Состояние пациента расценено как дебют нефротического синдрома. Суточная потеря белка с мочой составляла 7 г, обнаружены гипопроteinемия (47,8 г / л) и гипоальбуминемия (23,6 г / л), повышение концентрации фибриногена и холестерина. Креатинин и СКФ оставались в пределах нормальных значений (53,5 мкмоль / л и 138,74 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> соответственно). В биоптате прямой кишки в собственной пластинке слизистой оболочки обнаружено гомогенное эозинофильное вещество с позитивной окраской конго красным. Сделано предположение о развитии вторичного системного амилоидоза с поражением почек и гипоонкией на фоне непрерывно рецидивирующей респираторной инфекции у пациента с МВ. Больной консультирован нефрологом, рекомендован прием диметилсульфоксида. На фоне терапии фуросемидом и внутривенным альбумином удалось достичь полного разрешения отечного синдрома при сохраняющейся протеинурии.

В начале января 2024 г. произошел рецидив отечного синдрома и развитие анурии, что привело к госпитализации в отделение интенсивной терапии. Впервые зарегистрировано повышение уровня креатинина (155,2 мкмоль / л), мочевины (9,8 ммоль / л), низкий общий белок (47,7 г / л) и альбумин (23,4 г / л) при нормальных концентрациях калия (3,1 ммоль / л) и натрия (124 ммоль / л). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости отмечены распространенные бронхоэктазы, изменения поджелудочной железы и гепатоспленомегалия. На фоне внутривенного введения фуросемида диурез восстановился. Впоследствии наблюдалась полиурия до 2 л в сутки, креатинин снизился до 117,4 мкмоль / л. Однако

значимого уменьшения выраженности отеочного синдрома достичь не удалось, также наблюдались лихорадка, большое количество гнойной мокроты с прожилками крови, сохранение массивной протеинурии.

В конце января 2024 г. развились диарея и рвота «кофейной гущей». При проведении эзофагогастроудоденоскопии выявлены острые эрозии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. На фоне введения транексамовой кислоты кровотечение из желудка не рецидивировало, но состояние пациента катастрофически ухудшилось, развилась полиорганная недостаточность с усугублением поражения почек (креатинин достиг 622 мкмоль / л, мочевины — 37 ммоль / л), печени (аспартатаминотрансфераза — 534, аланинаминотрансфераза — 480 МЕ / л), сердца (NT-proBNP — 21 200 пг / мл), гиперлейкоцитозом, анемией, электролитными нарушениями, декомпенсированной ДН. Уровень D-димера повысился до 35 200 нг / мл, но одновременно по данным коагулограммы регистрировались признаки снижения свертываемости крови:

- активированное частичное тромбопластиновое время — 68,4 с (норма — до 38 с);
- международное нормализованное отношение — 2 ед. (норма — до 1,5 ед.);
- протромбиновое время — 23,7 с (норма — до 18 с);
- тромбиновое время — 40 с (норма — до 18 с).

Несмотря на проводимое лечение в условиях реанимационного отделения пациент скончался. Сформулирован заключительный диагноз.

**Основное заболевание.** E84.0 (M8) (2184nsA/CFTRdele2,3), тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Инфицирование ДП *Bcc*, *S. aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк — MRSA), *P. aeruginosa*. Хронический панкреатит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Нарушение толерантности к глюкозе.

**Осложнения основного заболевания.** Острая ДН на фоне хронической ДН, гипоксемическая и гиперкапническая. Искусственная вентиляция легких 23.01.24. Состоявшееся кровотечение из острых эрозий желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Системный амилоидоз. Амилоидоз почек. Хроническая болезнь почек C1A4. Острое повреждение почек (оценка согласно положениям клинических практических рекомендаций «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) — 3). Хроническая гипохромная анемия. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Интоксикация.

Рост умершего пациента составлял 180 см, масса тела — 56 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 17,3 кг / м<sup>2</sup>; правильного телосложения, пониженного питания.

**Легкие:** масса — 1 970 г, тестоватой консистенции, в I сегменте правого легкого — тонкостенные пузыри (буллы) диаметром по 1 см, с поверхности легкие — серо-красные и розовато-темно-красные, на разрезе — красные; в I и II сегментах легких обнаружены перибронхиальные участки плотной белесоватой ткани размерами от 1 × 1 × 0,7 до 2,5 × 2 × 2 см; с поверхности разрезов стекало умеренное количество жидкой крови. Нижнедолевые и сегментарные бронхи — с множественными варикозными бронхоэктазами до 2 см в периметре, достигающие висцеральной плевры, в просветах — небольшое количество бежевой густой мокроты, слизистая оболочка — в бронхоэктазах, красноватая, тусклая. Субсегментарные бронхи — с утолщенными сероватыми стенками, выступают над поверхностью разрезов.

**Поджелудочная железа:** масса — 40 г, плотная, в виде белесоватого тяжа, размерами 11 × 2 × 2 см; на разрезе — белесоватая, с округлыми полостями во всех отделах, диаметром 0,5–0,7 см, в части полостей — белесоватые камни, дольчатость не определяется, железа окружена большим количеством жировой ткани.

**Печень:** масса — 2 100 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе — желтовато-коричневая, сального вида.

**Почки:** масса — 860 г, капсула с почек снимается с некоторым трудом, обнажая гладкую желтовато-коричневую поверхность, на разрезе — сального вида, граница коры и пирамид четкая, пирамиды красного цвета.

**Селезенка:** масса — 420 г, плотная, поверхность гладкая, на разрезе — кирпично-красного цвета, сального вида, без соскоба пульпы. Лимфатические узлы бифуркации трахеи и переднего средостения — эластичные, диаметр — 3–7 см, с поверхности и на разрезе — фиолетовые.

Слизистая оболочка толстой кишки бледно-сероватая, влажная, складчатость сглажена, в просвете — коричневое полужидкое содержимое. Стенка прямой кишки белесоватая, отечная, слизистая оболочка сглаженная.

**Гистологическое исследование.** В легких — участки выраженного перибронхиального фиброза разных размеров с диффузной и очаговой лимфоидной инфильтрацией, здесь же встречаются полости небольших размеров, причудливой формы, выстланные однорядным кубическим эпителием, лимфоидная инфильтрация стенок терминальных бронхолов, местами с перибронхиальным отеком и лимфоидной инфильтрацией. Эпителий в бронхоэктазах местами однорядный, местами с плоскоклеточной метаплазией, атрофия мышечной оболочки стенок, ангиоматоз и лимфоидная диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки и стенки, в просветах — клеточный детрит с нейтрофилами. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация стенок терминальных бронхолов. Перибронхиальный фиброз, стенки части альвеол утолщены за счет нежного фиброза. В просвете ветви легочной артерии — организующийся тромб, в некоторых окружающих просвет альвеолах отмечены скопления эритроцитов с очаговым некрозом межальвеолярных перегородок.

Выраженный фиброз ткани поджелудочной железы (рис. 1), в единичных сохранившихся фрагментах ткани железы — единичные атрофичные островки Лангерганса (рис. 2).

В печени обнаружены очаговые бесструктурные массы с положительной окраской конго красным в дольках (рис. 3).



Рис. 1. Фиброцистический панкреатит (макропрепарат)  
Figure 1. Fibrocystic pancreas disease (macro preparation)

В почках – малокровие клубочков, коллапс части клубочков, отложения амилоида в части капиллярных петель клубочков (рис. 4).

В селезенке – массивные отложения бесструктурных масс с положительной окраской конго красным в фолликулах и стенках артериол (рис. 5).

В бифуркационном лимфатическом узле наблюдалась редукция фолликулов, очаговая пролиферация гистиоцитов, отложения амилоида при окраске конго красным в стенках артериол.

В эпителии сигмовидной и прямой кишки – отложения бесструктурных масс с положительной окраской конго красным (рис. 6).

На основании макро- и микроскопического исследования сформулирован патологоанатомический диагноз.

**Основное заболевание.** E84.0 MB (2184nsA/CFTRdele2,3), хронический фиброзно-кистозный панкреатит с атрофией ткани железы (масса – 40 г, альфа-амилаза сыворотки крови – 159,1 МЕ / л), атрофический колит, множественные варикозные гнойные бронхоэктазы в нижних долях (бактериологически – *Bcc*, *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa*), очаго-

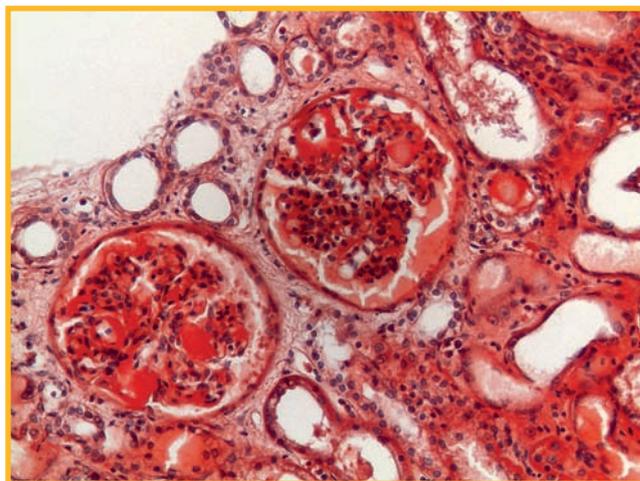


Рис. 4. Амилоид в капиллярах клубочков. Окраска конго красным;  $\times 200$

Figure 4. Amyloid in glomerular capillaries. Congo red;  $\times 200$

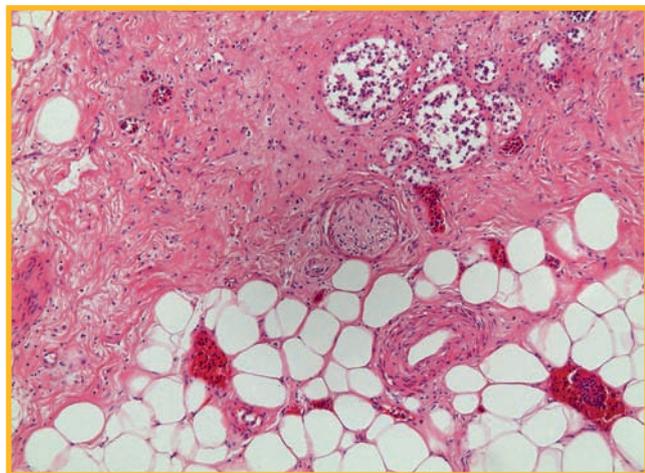


Рис. 2. Фиброз и атрофия поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$

Figure 2. Fibrosis and atrophy of the pancreas. Hematoxylin and eosin staining;  $\times 100$

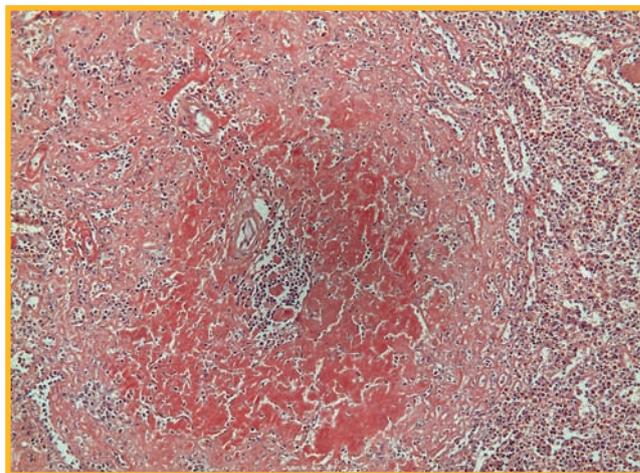


Рис. 5. Отложение амилоида в фолликуле селезенки. Окраска конго красным;  $\times 100$

Figure 5. Amyloid deposition in the splenic follicle. Congo red;  $\times 100$

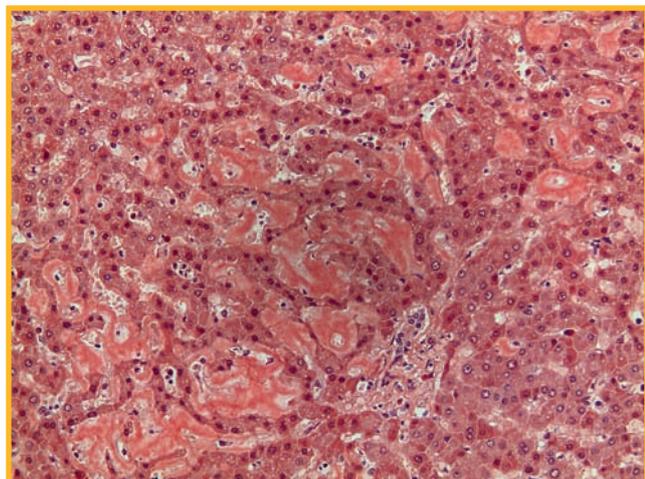


Рис. 3. Отложения амилоида в ткани печени. Окраска конго красным;  $\times 100$

Figure 3. Amyloid deposits in liver tissue. Congo red;  $\times 100$

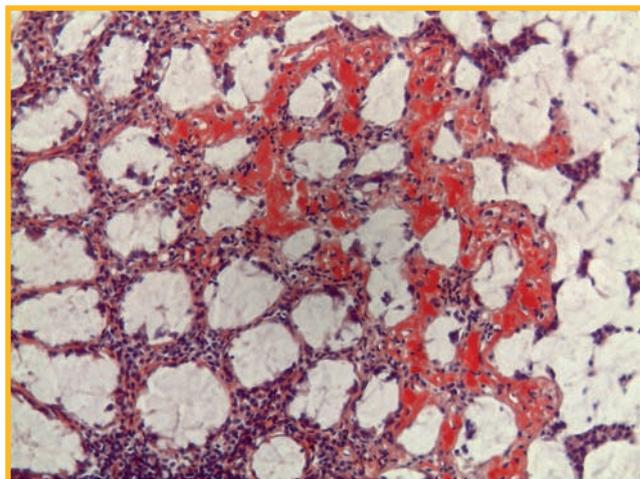


Рис. 6. Амилоид в эпителии прямой кишки. Окраска конго красным;  $\times 100$

Figure 6. Amyloid in the rectal epithelium. Congo red;  $\times 100$

вый фиброз в первых сегментах легких, буллезная эмфизема в I сегменте правого легкого, спайки правой плевральной полости. Лапаротомия, ревизия, дренирование брюшной полости по поводу острой обтурационной тонкокишечной непроходимости (01.01.23).

**Осложнения.** Истощение (ИМТ — 17,2 кг / м<sup>2</sup>). Гипогликемия (глюкоза сыворотки крови — 0,3–4,3 ммоль / л). Гипопротеинемия (общий белок сыворотки крови — 56,8 г / л, альбумин — 33,1 г / л). Анемия (гемоглобин крови — 71 г / л, гематокрит — 22,2 %). Амилоидоз селезенки, печени (показатель аспаратамиотрансферазы — 534,4 МЕ / л), стенки прямой кишки (биопсия № 42469 от 28.11.23), почек. Азотемия (мочевина сыворотки крови — 37 ммоль / л, креатинин — 622 мкмоль / л). Обтурирующие тромбы в глубоких венах правой голени. Тромбозы всех сегментарных ветвей легочных артерий. Геморрагические инфаркты в IX, X сегментах правого легкого. Отек головного мозга с вклинением в большое затылочное отверстие.

**Заключение.** Первоначальная причина смерти — МВ с хроническим фиброзно-кистозным панкреатитом, гнойными варикозными бронхоэктазами, очаговым фиброзом, буллезной эмфиземой, атрофическим колитом с развитием амилоидоза селезенки, печени, сердца, стенки прямой кишки, почек; непосредственная — тромбозы всех сегментарных ветвей легочных артерий из тромбированных глубоких вен правой голени.

## Обсуждение

Вторичный АА-амилоидоз при МВ возникает редко. По данным Российского регистра больных МВ (2011–2022), амилоидоз встречался в 0,1–1,0 % наблюдений, значительно превалируя среди взрослых пациентов. По данным *G. Alicando et al.* (2015), в Италии за период 2003–2011 гг. амилоидоз при МВ выявлен у 6 умерших из 480, что составило лишь 1,3 % [11]. По данным *S. K. Stancovic et al.* (2014), за 30 лет наблюдения при анализе данных 6 000 пациентов амилоидоз обнаружен в 9 случаях [8]. Клинически манифестация амилоидоза ассоциирована с плохим прогнозом. Так, медиана продолжительности жизни после дебюта протеинурии составила всего 8 мес., большинство пациентов погибли в течение 1-го года наблюдения [8]. Основным фактором риска развития вторичного амилоидоза считается неконтролируемая инфекция и воспаление, а маркером — высокие уровни СРБ и СОЭ [12]. В представленном клиническом наблюдении у пациента, несмотря на проводимую АБТ, персистировали признаки системного воспаления в виде длительного субфебрилитета и высоких значений СОЭ и СРБ, что к возрасту 23 лет привело к развитию вторичного системного АА-амилоидоза с поражением почек, печени, селезенки, лимфатических узлов, толстой кишки. Это согласуется с мнением *И. И. Закирова и соавт.*, что с увеличением продолжительности жизни больных МВ будет возрастать частота вторичного амилоидоза [7]. Следует отметить, что генотип пациента включал 2 патогенных варианта I класса, для которых не разработана таргетная терапия, а инфицирование ДП *Vcc* определило агрессивное течение бронхолегочного процесса.

Для диагностики вторичного амилоидоза у пациентов с бронхоэктазами следует своевременно реги-

стрировать протеинурию. Протеинурия может быть массивной — 3–5 г / л, но изредка достигать 9 г / л [13]. По данным *S. Akcay et al.* (2002), при развитии вторичного амилоидоза в 20–30 % наблюдений имеет место гипоальбуминемия и гипер- $\alpha_2$ -глобулинемия, гиперхолестеринемия достигает  $\geq 12$  ммоль / л [14]. Выявленный в представленном наблюдении вторичный амилоидоз почек, селезенки, печени, лимфатических узлов, толстой кишки свидетельствует о системном поражении при МВ, что согласуется с данными *R. C. McGlennen et al.*, обнаруживших вторичный амилоидоз селезенки, печени и почек у 33 % из 33 умерших с бронхоэктазами старше 15 лет [15]. Несмотря на системный характер амилоидоза, у представленного пациента клиническими проявлениями сопровождалось лишь поражение почек. В то же время молниеносное развитие полиорганной недостаточности в исходе заболевания, возможно, было спровоцировано не только хроническим инфекционным процессом, ДН и патологией почек, но и системной инфильтрацией внутренних органов амилоидом.

У пациентов, страдающих системным амилоидозом, отмечается повышенный риск тромбозов и кровотечений [16]. Описаны различные механизмы развития тромбозов и эмболий при амилоидозе, но в представленном случае сам нефротический синдром является основной причиной тромбозов легочных артерий. При нефротическом синдроме происходит потеря с мочой естественных антикоагулянтных факторов (антитромбина и протеина S), а также повышенный синтез прокоагулянтов (факторов V, VII, и фибриногена) [16]. Риск тромбозов обратно пропорционален содержанию альбумина в крови и особенно велик при концентрации альбумина  $< 20$  г / л [17]. Обсуждается профилактическое назначение антикоагулянтов при системном амилоидозе, однако рецидивирующее кровохарканье у описываемого пациента являлось противопоказанием к подобному назначению. Системный амилоидоз ассоциирован с повышенным риском кровотечений. Отложение амилоида в тканях ведет к хрупкости и повреждению сосудов. Наиболее часто регистрируются повышенная кровоточивость кожных покровов, органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы [16]. Однако в представленном наблюдении отложений амилоида в желудке не обнаружено. Острые эрозии, по-видимому, являлись осложнением интоксикационного синдрома, ДН, поражения почек, возможно, медикаментозной терапии. Кроме того, при системном амилоидозе регистрируется гипокоагуляция, связанная с нарушением сывороточного звена гемостаза. Так, *J. O'Donnell et al.* обнаружено хотя бы 1 нарушение в коагулограмме у 51 % из 337 пациентов с первичным амилоидозом [18]. Увеличение продолжительности тромбинового времени связывается с дисфибриногенемией, которая в сочетании с гипоальбуминемией ведет к нарушению полимеризации фибрина, что особенно актуально при нефротическом синдроме [18]. Увеличение протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинового времени при системном амилоидозе связывается

с приобретенным дефицитом фактора X. Данный дефицит регистрируется у 5–14 % пациентов с амилоидозом [16]. Вероятный механизм развития этого дефицита – связывание фактора X с амилоидными депозитами в селезенке [19]. Можно предположить, что с учетом выраженных изменений коагулограммы, повышенным уровнем фибриногена, наличием гипоальбуминемии и увеличения селезенки, у представленного пациента реализовались оба этих механизма.

## Заключение

Особенностью представленного наблюдения является развитие вторичного системного амилоидоза у взрослого больного с МВ с поражением почек, печени, селезенки, толстой кишки, лимфатических узлов. Непосредственной причиной смерти явилась тромбоземия легочных артерий из тромбированных вен голени, которая, вероятнее всего, связана с гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, обусловленной вторичным амилоидозом и нефротическим синдромом.

## Литература

- Sommerhof C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B., Caughey G.H. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway glands. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689. DOI: 10.1172/jci114492.
- Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996; 85 (2): 229–236. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.
- Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (10): 1002–1010. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006.
- Довидченко Н.В., Леонова Е.И., Галзитская О.В. Механизмы образования амилоидных фибрилл. *Успехи биологической химии.* 2014; 54: 203–230. Доступно на: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Dovidchenko.pdf>
- Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз. *Нефрология.* 1998; 2 (2): 30–42. Доступно на: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1495>
- Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S.B. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis: case report and systematic review of the literature. *Lung India.* 2018, 35 (4): 332–335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_180\_17.
- Закиров И.И., Сафина А.И., Т.П. Макарова Т.П., Даминова М.А. Редкое осложнение муковисцидоза – АА-амилоидоз у мальчика 12 лет. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; (2): 219–227. Доступно на: [https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017\\_2\\_4900.pdf](https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4900.pdf)
- Stankovic Stojanovic K., Hubert D., Leroy S. et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid.* 2014; 21 (4): 231–237. DOI: 10.3109/13506129.2014.943834.
- Simpson T., Elston C., Macedo P., Perrin F. Amyloidosis in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 31: 32–34. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.04.007.
- Тец В.В., Артеменко Н.К., Вечерковская М.Ф., Тец Г.В. Амилоид в биопленках бактерий при муковисцидозе. *Практическая пульмонология.* 2017; (2): 72–75. Доступно на: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_2\\_2017\\_72.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_72.pdf)
- Alicandro G., Frova L., Di Fraia G., Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 267–274. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.07.010.

- Georgin-Lavialle S., Savey L., Buob D. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev. Med. Interne.* 2023; 44 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.12.004.
- Серов В.В., Шапов И.А. Амилоидоз. М.: Медицина; 1977: 15–60.
- Akçay S., Akman B., Özdemir H. et al. Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Ren. Fail.* 2002; 24 (6): 815–823. DOI: 10.1081/JDI-120015683.
- McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (10): 879–884. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2429633>
- Nicol M., Siguret V., Vergaro G. et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022; 9 (1): 11–20. DOI: 10.1002/ehf2.13701.
- Lee T., Biddle A.K., Lionaki S. et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014; 85 (6): 1412–1420. DOI: 10.1038/ki.2013.476.
- O'Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.A. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (3): 687–691. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03146.x.
- Rosenstein E.D. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1999; 25 (4): 899–918, viii. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70109-5.

Поступила: 28.12.24  
Принята к печати: 15.02.25

## References

- Sommerhof C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B., Caughey G.H. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultures bovine airway glands. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 682–689. DOI: 10.1172/jci114492.
- Smith J.J., Travis S.M., Greenberg E.P., Welsh M.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell.* 1996; 85 (2): 229–236. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.
- Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24 (10): 1002–1010. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006.
- Dovidchenko N.V., Leonova E.I., Galzitskaya O.V. [Mechanisms of amyloid fibril formation]. *Uspekhi biologicheskoy himii.* 2014; 54: 203–230. Available at: <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Dovidchenko.pdf> (in Russian).
- Shishkin A.N., Yanchenko D.E. [Amyloidosis]. *Nefrologiya.* 1998; 2 (2): 30–42. Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/1495> (in Russian).
- Muthu V., Sehgal I.S., Dhooria S.B. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as nephrotic syndrome due to secondary amyloidosis: case report and systematic review of the literature. *Lung India.* 2018, 35 (4): 332–335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_180\_17.
- Zakirov I.I., Safina A.I., T.P. Makarova T.P., Daminova M.A. [A rare cystic fibrosis complication – AA-amyloidosis in a 12 years old boy]. *Pediatrya im. G.N.Speranskogo.* 2017; (2): 219–227. Available at: [https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017\\_2\\_4900.pdf](https://pediatryjournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4900.pdf) (in Russian).
- Stankovic Stojanovic K., Hubert D., Leroy S. et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid.* 2014; 21 (4): 231–237. DOI: 10.3109/13506129.2014.943834.
- Simpson T., Elston C., Macedo P., Perrin F. Amyloidosis in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 31: 32–34. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.04.007.
- Tec V.V., Artemenko N.K., Vechevskaya M.F., Tuc G.V. [Amyloid in bacterial biofilms in patients with cystic fibrosis]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2017; (2): 72–75. Available at: [https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp\\_2\\_2017\\_72.pdf](https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2017_72.pdf) (in Russian).

11. Alicandro G., Frova L., Di Fraia G., Colombo C. Cystic fibrosis mortality trend in Italy from 1970 to 2011. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14 (2): 267–274. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.07.010.
12. Georgin-Lavialle S., Savey L., Buob D. et al. French practical guidelines for the diagnosis and management of AA amyloidosis. *Rev. Med. Interne.* 2023; 44 (2): 62–71. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.12.004.
13. Serov V.V., Shamov I.A. [Amyloidosis]. Moscow: Meditsina; 1977: 15–60 (in Russian).
14. Akçay S., Akman B., Özdemir H. et al. Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Ren. Fail.* 2002; 24 (6): 815–823. DOI: 10.1081/JDI-120015683.
15. McGlennen R.C., Burke B.A., Dehner L.P. Systemic amyloidosis complicating cystic fibrosis. A retrospective pathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1986; 110 (10): 879–884. Available at: <https://europepmc.org/article/med/2429633>
16. Nicol M., Siguret V., Vergaro G. et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022; 9 (1): 11–20. DOI: 10.1002/ehf2.13701.
17. Lee T., Biddle A.K., Lionaki S. et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014; 85 (6): 1412–1420. DOI: 10.1038/ki.2013.476.
18. O'Donnell J., Mumford A.D., Manning R.A., Laffan M.A. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (3): 687–691. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03146.x.
19. Rosenstein E.D. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1999; 25 (4): 899–918, viii. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70109-5.

Received: December 28, 2024

Accepted for publication: February 15, 2025

### Информация об авторах / Authors Information

**Черняев Андрей Львович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П.Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-код: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

**Andrey L. Cherniaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: cheral12@gmail.com (SPIN-code: 4433-4567; Author ID: 473390; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>)

**Красовский Станислав Александрович** – к. м. н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего лабораторией мукосцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Acting Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru (SPIN-code: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

**Бродская Ольга Наумовна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет

имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 276-28-53; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-код: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

**Olga N. Brodskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 276-28-53; e-mail: brodskaya@inbox.ru (SPIN-code: 8394-5765; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-7866>)

**Бутюгина Ирина Николаевна** – врач пульмонологического отделения № 1 Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: maxibut2@mail.ru

**Irina N. Butyugina**, Physician of Pulmonology Department No.1, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: maxibut2@mail.ru

**Самсонова Мария Викторовна** – д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-код: 9525-9085; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

**Mariya V. Samsonova**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathological Anatomy and Immunology, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Senior Researcher, Laboratory of Innovative Pathomorphology, State Budgetary Institution Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, Moscow City Department of Healthcare; tel.: (495) 651-95-60; e-mail: samary@mail.ru (SPIN-code: 9525-9085; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

### Участие авторов

**Черняев А.Л.** – концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, написание текста

**Красовский С.А.** – сбор и обработка материала, редактирование текста

**Бродская О.Н.** – концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, написание текста

**Самсонова М.В.** – сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, редактирование текста

**Бутюгина И.Н.** – сбор и обработка материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### Authors Contribution

**Cherniaev A.L.** – concept and design of the work, collection and processing of the materials, writing the text

**Krasovskiy S.A.** – collection and processing of the materials, text editing

**Brodskaya O.N.** – concept and design of the work, collection and processing of the materials, writing the text

**Samsonova M.V.** – collection and processing of the materials, preparation of the illustrations, editing the text

**Butyugina I.N.** – collection and processing of the materials

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.