

© А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, 2023
УДК [616-003.821-021.5.001.33]-092-07-08

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31
EDN: BDGFNW

ВТОРИЧНЫЙ АА-АМИЛОИДОЗ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Арина Александровна Степанова^{1,✉}, Надежда Дмитриевна Савенкова²

^{1,2} ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹ ariwka@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>

² Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены сведения о современной номенклатуре и классификации амилоидоза, особенностях этиологии, патогенеза, течения, диагностики и лечения системного вторичного АА-амилоидоза у детей и взрослых пациентов. Среди системных форм амилоидоза вторичный АА-амилоидоз составляет 40–60 % случаев. Приведены данные литературы об особенностях развития вторичного АА-амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке (периодической болезни) вследствие гомозиготной или гетерозиготной мутации гена MEFV у детей.

Ключевые слова: АА-амилоидоз, классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение, семейная средиземноморская лихорадка

Для цитирования: Степанова А.А., Савенкова Н.Д. Вторичный АА-амилоидоз у педиатрических и взрослых пациентов: классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Нефрология* 2023;27(3):23-31. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31. EDN: BDGFNW

SECONDARY AA-AMYLOIDOSIS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS: CLASSIFICATION, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Arina A. Stepanova^{1,✉}, Nadezhda D. Savenkova²

^{1,2} Ministry of Healthcare of the Russian Federation Saint Petersburg State pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

¹ ariwka@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>

² Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

ABSTRACT

The literature review summarizes information about the current nomenclature and classification of amyloidosis, the features of the etiology, pathogenesis, course, diagnosis and treatment of systemic secondary AA-amyloidosis in children and adult patients. Among the systemic forms of amyloidosis, secondary AA-amyloidosis accounts for 40–60 % of cases. The literature data on the features of the development of secondary AA-amyloidosis in familial Mediterranean fever (periodic illness) due to homozygous or heterozygous mutation of the MEFV gene in children are presented.

Keywords: AA-amyloidosis, classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, familial Mediterranean fever

For citation: Stepanova A.A., Savenkova N.D. Secondary AA-amyloidosis in pediatric and adult patients: classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3): 23-31. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31. EDN: BDGFNW

Современные представления об амилоидозе

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, течения, исхода и стратегии терапии вторичного АА-амилоидоза и амилоидной нефропатии у детей и взрослых пациентов. Амилоидоз характеризуется преимущественно внеклеточным отложением в тканях нерастворимого гли-

копротеина фибриллярной структуры – амилоида, который образуется из глобулярных растворимых белков-предшественников, подвергающихся некорректному свёртыванию и агрегирующих в нерастворимые фибриллы. Амилоид нарушает нормальную функцию окружающих тканей, приводя к их сдавлению и атрофии [1–4]. В клинической си-

стематике амилоидоза выделяют системные (генерализованные) и локальные формы [1, 4]. При локальном амилоидозе амилоидные фибриллы синтезируются из белков, продуцируемых клетками в месте отложения амилоида, при системной форме амилоидоза фибриллы амилоида откладываются в различных тканях на фоне системной циркуляции после локальной продукции [4].

В настоящее время 36 белков идентифицированы как амилоидогенные для человека. Исключительно локальные отложения амилоида связаны с 22 типами белков, 18 типов белков связаны с развитием системного амилоидоза, как минимум, 3 типа белков (прежде всего AL/АН, ATTR и Aβ2M амилоидоз) могут являться основой как локальных, так и системных отложений амилоида [2, 4].

В истории изучения актуальной проблемы постоянно совершенствуются классификации амилоидоза. Ранее были предложены различные описательные классификации, основанные на особенностях распределения отложений амилоида в тканях и клиники заболевания. Большинство классифика-

ций включали первичный (идиопатический) амилоидоз и вторичный амилоидоз, связанный с хроническими воспалительными процессами [1].

Современная классификация амилоидоза основана на типе специфического фибриллярного белка амилоида и характере соответствующего плазменного белка-предшественника, формирующего депозиты в тканях (таблица). Различные типы амилоидоза выделяют в зависимости от варианта сывороточного предшественника [2, 5].

В номенклатуре типов амилоида первой буквой является прописная буква А, обозначающая слово «амилоид», за ней следует обозначение типа фибриллярного белка амилоида: А (А-протеин), L (лёгкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и т.д. [2, 4]. После названия белка может быть указана его дополнительная спецификация, например, ATTRwt или ATTRv, где wt – wildtype (дикий тип) и v – variant (вариант). При наличии сведений о типе мутации гена протеина обозначение конкретной мутации может заменить variant (v), например ATTRV30M [2].

Таблица / Table

Классификация амилоидоза по М.М. Picken (2020) [4]**Classification of amyloidosis, by M.M. Picken (2020) [4]**

Белок амилоида	Белок-предшественник	Системный (С) и/или локальный (Л)	Врождённый (В) / приобретённый (П)	Органы-мишени
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов	С, Л	В, П	Все органы, обычно кроме ЦНС*
АН	Тяжёлые цепи иммуноглобулинов	С, Л	П	Все органы, кроме ЦНС
AA	(Аpo) SAA (<i>serum amyloid A</i>)	С	П	Все органы, кроме ЦНС
ALECT2	Лейкоцитарный хемотаксический фактор -2	С	П	Преимущественно почки, печень
ATTRv	Транстиретин, варианты	С	П	ПНС**, ВНС***, сердце, глаза
AFib	Фибриноген А α цепь	С	В	Преимущественно почки
AApoAI AApoAII AApoCII AApoCIII	Аполипопротеины A-I, A-II, C-II, C-III	С	В	Почки во всех вариантах AApoAI, также сердце, печень, ПНС, яички, гортань, кожа
ALys	Лизоцим, варианты	С	В	Почки
AGel	Гелсолин, варианты	С	В	ПНС, роговица, почки, сердце
Aβ2Mv	β ₂ -микроглобулин, вариант	С	П	ВНС
ATTRwt	Транстиретин, дикий тип	С	П	Почки, мозговое вещество, системный
AApoAIV	Аполипопротеин A-IV, дикий тип	С	П	Почки
ASem1	Семеногелин 1, дикий тип	Л	П	Семенные пузырьки
Aβ2M	β ₂ -микроглобулин, дикий тип, ятрогенный (диализ)	С	П	Костно-мышечная система
Alns	Инсулин	Л	П	Ятрогенный, местная инъекция
AEnf	Энфурвитид	Л	П	Ятрогенный
Эндокринный	Различные гормоны: предсердный натрийуретический фактор, кальцитонин, островковый амилоидный полипептид, пролактин	Л	П	Предсердия, щитовидная железа, островки Лангерганса, гипофиз
Церебральный: Aβ	β-микроглобулин, дикий тип или варианты	Л	П	ЦНС
Церебральный: ABri, ACys, APrP	ABriPP, Цистатин С, прионовый белок	Л	В	ЦНС
Другие	Различные варианты	Л	П	Кожа, аорта, роговица

* Центральная нервная система, ** периферическая нервная система, *** вегетативная нервная система.

В литературе встречаются термины «наследственный амилоидоз» и «семейный амилоидоз». В соответствии с рекомендациями номенклатурного комитета Международного общества амилоидоза, данные понятия имеют принципиально разное значение. Термин «наследственный амилоидоз» следует применять, когда имеется мутация в гене фибриллярного белка, являющегося предшественником амилоида, например, ATTR-, ALys- или AFib-амилоидоз. Термин «семейный амилоидоз» возможно использовать, когда синдром возникает в семье из-за мутаций в генах, экспрессирующих неамилоидные белки, например при AA-амилоидозе [5].

Диагностика амилоидоза основывается на обнаружении тканевых отложений специфического белка амилоида при изучении материала, полученного при биопсии тканей [5, 6]. Окрашивание конго красным в поляризованном свете является золотым стандартом диагностики амилоидоза независимо от типа белка, следующий этап диагностики включает в себя идентификацию конкретного типа амилоидного протеина – «типирование амилоида»,

имеющую принципиальное значение для выбора тактики терапии [7].

Особенности этиопатогенеза AA-амилоидоза

Среди системных форм амилоидоза одной из наиболее актуальных проблем является вторичный AA-амилоидоз, частота которого в общей структуре форм амилоидоза составляет до 40–60 % случаев [8].

Ведущее значение в патогенезе AA-амилоидоза имеет сывороточный белок-предшественник SAA – белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, синтезируемый в гепатоцитах печени и обладающий амилоидогенными свойствами. Белок фибрилл амилоида при AA-амилоидозе образуется макрофагами из SAA-белка в результате его неполного расщепления [2, 5, 9]. На рисунке представлены основные механизмы амилоидогенеза при AA-амилоидозе [составлено по 10].

Сывороточный амилоид A, SAA, реагирующий острой фазой, представляет собой полиморфный аполипопротеин, кодируемый семейством высокомолекулярных и тесно сцепленных генов сывороточного амилоида SAA1, SAA2 с цитогенетической локализацией на 11p15.1 [11]. Белок

синтезируется в основном гепатоцитами и регулируется воспалительными цитокинами [11]. Генотип SAA1, включая особенности его аллельного состава, рассматривается как один из существенных факторов, влияющих на амилоидогенез [12]. Отмечено, что наличие аллеля SAA1.1, а также и гомозиготность по аллелю SAA1.3 у пациентов различных этнических групп, в особенности европеоидов, ассоциированы с развитием AA-амилоидоза [13]. В норме концентрация SAA в сыворотке крови не превышает 10–15 мг/л [3, 13]. В условиях хронического воспалительного процесса под действием цитокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6, а также глюкокортикоидов и липополисахаридов происходит усиленный синтез SAA, и его концентрация в крови длительное время поддерживается на высоком уровне (в 100–1000 раз выше нормы), при этом инициируется процесс образования фибрилл AA-амилоида в тканях, что приводит к развитию вторичного AA-амилоидоза [1, 3, 14]. В исследованиях отмечено, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, которые длительное время не получали надлежащего лечения и/или имеют рефрактерное к терапии за-

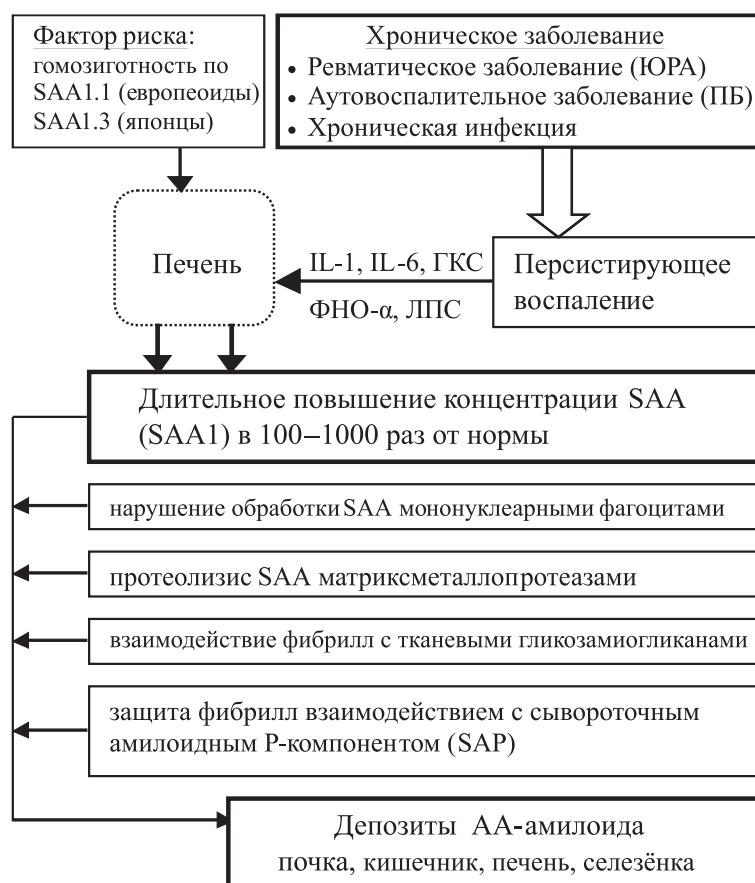


Рисунок 1. Основные звенья AA-амилоидогенеза, составлено по A.F. Brunger, H.L.A. Nienhuis, J. Johan Bijzet et al. (2020) [10].

Figure 1. The main links of AA-amyloidogenesis, compiled according to A.F. Brunger, H.L.A. Nienhuis, J. Johan Bijzet et al. (2020) [10].

TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; ГКС – глюкокортикоиды; ЛПС – липополисахариды; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ПБ – периодическая болезнь.

болевание, существенно повышается риск развития вторичного АА-амилоидоза [10, 15]. Данные исследования В.В. Рамеева и соавт. (2021) указывают, что риск развития АА-амилоидоза связан не столько с клиническими проявлениями активности воспаления, сколько с концентрацией и амилоидогенностью белка-предшественника SAA, высокий уровень продукции которого является чувствительным маркером риска прогрессирования АА-амилоидоза, в особенности у больных с субклинической активностью воспалительного заболевания [2].

На современном этапе отмечена эволюция в этиологической структуре вторичного АА-амилоидоза [14, 16, 17]. Отмечено, что до середины XX в. наиболее распространенной причиной вторичного амилоидоза были тяжёлые хронические инфекции (туберкулез, сифилис, остеомиелит), к началу XXI века ревматоидный артрит стал доминирующей причиной заболевания (1/3 больных) [2, 10, 16]. Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза у взрослых пациентов выделяют ревматоидный артрит и другие полиартриты (40,3%), аутовоспалительные заболевания (53,73%), среди которых моногенные (периодическая болезнь, криопиринопатии) и полигенные (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Стилла), хронические инфекции с субклинической активностью [10, 16]. Результаты нашего катamnестического исследования 77 детей с ювенильным ревматоидным артритом показали повышение концентрации белка SAA ($286,3 \pm 27,2$ мг/л) в сыворотке крови в 94,8% случаев. У одной пациентки с системной формой ювенильного ревматоидного артрита и развитием нефротического синдрома с протеинурией 15 г/сут выявлена высокая концентрация в крови SAA – 828 мг/л, по результатам биопсии слизистой оболочки прямой кишки диагностирован вторичный АА-амилоидоз, подтверждена амилоидная нефропатия с протеинурией [18, 19].

В педиатрической практике одной из частых причин развития вторичного АА-амилоидоза остаётся ювенильный ревматоидный артрит, однако, в этиологической структуре вторичного амилоидоза в детском возрасте существенно возросла роль аутовоспалительных заболеваний [17, 20].

Проведённый Т. Lane и соавт. (2017) ретроспективный анализ выявленных за ближайшие 25 лет 625 клинических случаев АА-амилоидоза показал снижение частоты встречаемости ювенильного хронического артрита и существенное увеличение частоты воспалительных заболеваний неясной этиологии в структуре причин АА-амилоидоза [17]. В современной статистике причин АА-амилоидоза как у детей, так и у взрослых пациентов, возрас-

тает число редких воспалительных заболеваний, в патогенезе которых присутствует существенный аутовоспалительный компонент: хронический саркоидоз, болезнь Кастлемана, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), муковисцидоз [17, 21].

Вторичный АА-амилоидоз развивается у детей и подростков с семейной средиземноморской лихорадкой (периодической болезнью) вследствие мутации гена *MEFV* (MEditerranean FeVer) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание характерно для этнических групп (армянской, турецкой, арабской, еврейской национальности) населения [22, 23].

Манифестация средиземноморской лихорадки у педиатрических пациентов в возрасте 2–18 лет характеризуется приступами фебрильной лихорадки, кожной рожеподобной сыпи на стопах, голенях и бедрах, болевого абдоминального, торакального, суставного синдромов, обусловленных воспалительными изменениями (перитонитом, плевритом, моноартритом), гематурии и/или протеинурии, продолжительностью несколько часов или суток со спонтанным разрешением приступа [22, 23]. При приступах у пациентов диагностируют лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение СРБ, фибриногена. Течение семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) – рецидивирующее, рецидивы возникают через несколько недель или лет [22, 24].

Ген *MEFV* с цитогенетической локализацией на 16p13.3 кодирует белок пирин, экспрессированный в гранулоцитах, участвующий в защитных реакциях подавления бактериальных токсинов и инактивации инфламмасом. Мутации гена *MEFV* являются причиной синтеза измененных молекул пирина, не подавляющих активацию инфламмасом, что приводит к периодически возникающему спонтанному запуску воспалительного каскада иммунного ответа в отсутствие инфекции или аутоиммунной реакции [11, 24]. Спектр мутаций гена *MEFV* при семейной средиземноморской лихорадке представлен 29 вариантами изменений, более 90% которых локализованы в 10-м экзоне гена *MEFV*. Среди них идентифицированы 4 наиболее частые миссенс-мутации в 10 экзоне гена *MEFV* (варианты M694V, M694I, V726A, M680I), обуславливающие развитие периодической болезни в различных этнических группах [11, 25]. Выделяют два генетических типа семейной средиземноморской лихорадки: классическая семейная средиземноморская лихорадка с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызываемая гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене *MEFV*, и семейная средиземноморская лихорадка с аутосомно-доминантным

типом наследования вследствие гетерозиготной мутации в гене *MEFV* [25, 26].

Мутация гена *MEFV* M694V является наиболее частой в преимущественно поражаемых популяциях арабов, армян, евреев и турок, и выявляется у 20–65 % пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой [11, 25, 26].

В. Вас и соавт. (2022) установили у пациентов с периодической болезнью взаимосвязь вариантов мутаций в гене *MEFV* и тяжести приступов, частоты развития АА-амилоидоза. Авторы обнаружили в группе пациентов с вариантом мутации M694V более высокую частоту обострений и развития вторичного амилоидоза по сравнению с пациентами, имеющими другие варианты мутаций гена *MEFV* [27].

В популяционных исследованиях отмечено, что мутация M694V часто встречается в популяциях с более высокой частотой системного амилоидоза, а при мутациях вариантов V726A, E148Q и R761H наблюдаются низкая частота амилоидоза, лёгкое течение семейной средиземноморской лихорадки [25, 26, 28].

По данным исследований, у пациентов с мутацией гена *MEFV* (вариант M694V) в гомозиготном состоянии в 99 % случаев отмечены тяжёлое течение средиземноморской лихорадки с ранним началом болевого абдоминального, суставного синдромов, частым развитием амилоидоза, рефрактерность к терапии колхицином [26, 28].

Исследования, проведённые в группах еврейских и арабских пациентов с периодической болезнью, выявили при мутации *MEFV* M694V в гомозиготном состоянии более тяжёлое течение приступов с суставными и почечными проявлениями, требующими более высоких доз колхицина в отличие от пациентов с вариантами гетерозиготных мутаций по M694V, V726A, M680I, E148Q или гомозиготных по V726A, M680I [11, 29, 30].

С. Grossman и соавт. (2019) [29] исследовали характеристики фенотипов 57 пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, гомозиготных по мутации M694V в гене *MEFV* в сравнении с фенотипами группы из 56 пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с другими генотипами *MEFV*. Авторы обнаружили, что тяжесть заболевания и средняя частота приступов в год как до, так и после лечения выше в группе пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V по сравнению с другими генотипами. Для пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V требуется более высокая доза колхицина, необходимая для контроля симптомов, при слабом ответе на терапию колхицином [29]. По мнению ряда авторов, гомозиготный генотип мутации в гене

MEFV с вариантом M694V является риском развития амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке [11, 31]. Такой вывод сделан на основе изучения связи между развитием амилоидоза в семьях у пациентов с периодической болезнью при гомозиготной и гетерозиготной мутациях в 10-м экзоне гена *MEFV*. Выявлено развитие амилоидоза в 20 % у пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V и гетерозиготной в 4,5–5 % случаев [11, 31]. Описан клинический случай выявления в семье четырёх различных мутаций гена *MEFV* в двух группах кровнородственных родителей: V726A, M694V, M680I и K695R. Трое родителей, бабушка и дедушка, являющиеся носителями двух мутировавших аллелей, не имели симптомов заболевания. Из 9 внуков со сложными гетерозиготными вариантами по двум мутациям в гене *MEFV* заболевание проявлялось только у лиц с генотипами M694V/V726A и M694V/M680I, что свидетельствует о тяжести течения варианта M694V у лиц со сходным генетическим и экологическим фоном. Однако один отец и одна бабушка, носители сложного гетерозиготного генотипа M694V/V726A, не имели симптомов, в то время как у 4 внуков, являющихся носителями того же генотипа, заболевание дебютировало в раннем возрасте, что может указывать на наличие дополнительных средовых и генетических факторов в развитии процесса [11].

Ранее существовало мнение о наследственном характере амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке, но после обнаружения гомозиготной и гетерозиготной мутации гена *MEFV*, кодирующего пирин, стало очевидно, что пирин не принимает участие в метаболизме SAA-белка, семейная средиземноморская лихорадка является инициирующим фактором развития вторичного АА-амилоидоза [3, 22].

С. Atoyan и соавт. (2016) в сравнительном генетическом исследовании выявили, что тяжесть периодической болезни зависела от мутаций гена *MEFV* и не связана с генотипами в локусе гена SAA1, однако, отмечено, что гомозиготность полиморфизма гена α/α SAA1 связана с протеинурией и амилоидозом, тогда как носительство полиморфизма гена β/β SAA1 защищает от амилоидоза, причем данное наблюдение актуально и для других воспалительных заболеваний, отличных от периодической болезни [30].

Амилоид поражает различные органы и ткани, но даже при системных формах амилоидоза существуют преимущественные зоны поражения, локализация которых зависит от происхождения и типа фибриллярного белка амилоида, например, при AL-амилоидозе выявляется преимущественное поражение сердца, языка; при АА-амилоидозе – по-

ражение почек, печени, кишечника [16]. При АА-амилоидозе почки являются основным органом-мишенью, развивающаяся амилоидная нефропатия часто оказывается единственным проявлением заболевания [14, 20].

С. Oliveira-Silva и соавт. (2022), проанализировав данные 111 пациентов с морфологически подтверждённым амилоидозом почек, установили, что АА-амилоидоз является наиболее частым типом патологии в 56,1%, AL-амилоидоз – в 25,2%, наследственные формы амилоидоза – в 6,5% [16].

В течении нефропатии, развивающейся при периодической болезни, выделялись две стадии: доамилоидная, характеризующаяся транзиторной протеинурией с сохранной функцией почек, и период амилоидоза почек, характеризующийся протеинурической, нефротической и уремической стадией [20].

Диагноз вторичного АА-амилоидоза, предполагаемый по клиническим данным, подтверждается морфологически. Наиболее достоверным методом является биопсия почки, рекомендуемая для широкого внедрения в практику ведения пациентов с ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями с целью максимального уточнения варианта поражения, ассоциированного с основным заболеванием [1, 5, 6].

Целью терапии является уменьшение количества белков-предшественников, что позволяет замедлить прогрессирование амилоидоза. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью лечения, включает стабилизацию или восстановление функции поражённых органов, что увеличивает продолжительность жизни больных [6].

В терапии АА-амилоидоза основной задачей является нормализация продукции белка-предшественника SAA, что достигается эффективным подавлением хронического воспалительного процесса, в том числе, с субклиническим уровнем интенсивности воспаления. Это позволяет уменьшить клинические проявления амилоидоза, предотвратить прогрессирование амилоидной нефропатии и существенно улучшить прогноз заболевания [14]. Лечение рекомендовано проводить до достижения нормализации уровня маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка и SAA-белка [6, 33].

В международной клинической практике наиболее актуальным и перспективным методом профилактики и лечения вторичного АА-амилоидоза является применение генно-инженерных биологических препаратов – моноклональных антител и рекомбинантных белков, являющихся специфическими ингибиторами провоспалительных цито-

кинов интерлейкина-1 (канакинумаб, анакинра), интерлейкина-6 (тоцилизумаб), фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб, этанерцепт), имеющих важнейшее значение в иммунопатогенезе аутовоспалительных заболеваний [34–36].

При семейной средиземноморской лихорадке, включая варианты, осложнённые развитием АА-амилоидоза, препаратом выбора является колхицин. При неэффективности колхицина показано назначение ингибиторов интерлейкина-1, в частности канакинумаба, эффективность которого подтверждается рядом клинических наблюдений [6, 37]. По данным ретроспективного исследования Р.Ö. Avar Aydın и соавт. (2022) [37], среди педиатрических пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, рефрактерных к терапии колхицином, при гомозиготной мутации M694V в гене *MEFV*, включая больных с диагностированным вторичным амилоидозом, лечение с помощью ингибиторов интерлейкина-1 анакинры и канакинумаба имеет высокую эффективность, у 75% обследованных пациентов наблюдался полный ответ с отсутствием приступов заболевания в период терапии ингибитором интерлейкина-1, у всех пациентов отмечено снижение частоты приступов в течение пятилетнего периода наблюдения.

В Российской Федерации зарегистрирован ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб (иларис) – препарат моноклональных антител IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 β , разрешённый к применению у пациентов в возрасте от 2 лет. Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с интерлейкином-1 β , нейтрализуя его биологическое действие, блокируя взаимодействие интерлейкина-1 β с его рецепторами, индуцированную интерлейкином-1 β активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6 и циклооксигеназа-2. Препарат показан для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией интерлейкина-1 β на местном и системном уровне. В результате терапии канакинумабом концентрация в крови лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, SAA-белок), лейкоцитов быстро достигает нормального уровня [38]. Исследование F. De Benedetti и соавт. (2018), проведённое среди 63 пациентов различных возрастных групп, минимальный возраст – 2 года, с семейной средиземноморской лихорадкой, резистентной к колхицину, показало, что терапия канакинумабом (иларис) эффективна для купирования обострения и достижения контроля со значительным снижением частоты дальнейших обострений заболевания. У более 50% пациентов лечение канакинумабом привело к снижению концентрации белка SAA в крови до уровня менее 20 мг/л, что яв-

ляется существенным фактором для предотвращения развития и прогрессирования вторичного АА-амилоидоза. Наблюдение демонстрирует хорошую переносимость препарата у пациентов всех исследуемых возрастных групп с необходимостью прекращения терапии в связи с развитием существенных побочных эффектов только у 4 пациентов [39].

Однако необходимо учитывать, что терапию канакинумабом рекомендовано начинать на как можно более ранних стадиях развития амилоидной нефропатии, когда у пациента отсутствует нарушение функции почек. Значимость данной рекомендации подтверждается серией наблюдений [36, 40]. Исследование Т. Yildirim и соавт. (2022), демонстрирует, что терапия канакинумабом у пациентов с периодической болезнью с уже нарушенной функцией почек не эффективна для снижения интенсивности протеинурии, как показателя активности амилоидной нефропатии, в отличие от больных с сохранной функцией почек, у которых на фоне применения канакинумаба отмечено уменьшение протеинурии более чем на 50% по сравнению с исходными значениями [40]. Наблюдение R. Topaloglu и соавт. (2016) выявило у педиатрических пациентов прогрессирование амилоидного поражения почечной ткани после ранее установленного уменьшения интенсивности протеинурии на фоне терапии ингибиторами интерлейкина-1 при амилоидозе, ассоциированном с аутовоспалительными заболеваниями. Авторы указывают на необходимость разработки новых стратегий терапии, нацеленных на устранение отложений амилоида в тканях [36].

Результаты исследования эффективности применения ингибитора интерлейкина-6, препарата моноклональных антител тоцилизумаба у пациентов с вторичным АА-амилоидозом при периодической болезни [41, 42] были благоприятными.

S. Ugurlu и соавт. (2017) оценили эффективность терапии тоцилизумабом у 12 пациентов с АА-амилоидозом на фоне периодической болезни, одновременно получающих колхицин; авторы отмечают, что введение в схему лечения тоцилизумаба привело к снижению интенсивности острофазового ответа и улучшению показателей функции почек у всех обследованных пациентов, также отмечено снижение частоты обострений основного заболевания [41].

У пациентов с вторичным ревматоидным АА-амилоидозом, по данным клинических исследований, длительная терапия ингибитором рецептора интерлейкина-6 тоцилизумабом приводит к выраженному снижению активности ревматоидного артрита у взрослых пациентов и ювенильного ревматоидного артрита у детей, в динамике наблюдается достоверное снижение концентрации SAA в

сыворотке крови пациентов и уменьшение интенсивности ранее диагностированной протеинурии. У ряда пациентов при морфологическом исследовании в динамике отмечается полное исчезновение отложений амилоида в тканях [34, 35, 43].

Прогноз амилоидной нефропатии при вторичном АА-амилоидозе зависит особенностей течения и ответа на терапию первичного заболевания, интенсивности продукции белка-предшественника SAA и тяжести повреждения почек как органа-мишени при АА-амилоидозе [3, 16, 17, 44].

R.C.C. Lin и соавт. (2022), проанализировав сведения о 36 морфологически подтвержденных случаях вторичного АА-амилоидоза, развившегося у пациентов при различных хронических воспалительных заболеваниях, отмечают, что наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, протеинурии и низкой скорости клубочковой фильтрации в момент постановки диагноза амилоидной нефропатии можно рассматривать как факторы риска развития терминальной почечной недостаточности [45].

Данные исследования В.В. Рамеева и соавт. (2021) демонстрируют наличие более быстрого прогрессирования амилоидной нефропатии у больных с полигенными аутовоспалительными заболеваниями (псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.) в отличие от пациентов с ревматоидным артритом, что, по мнению авторов, обусловлено менее широким применением при аутовоспалительных заболеваниях методов базисной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии (38,71% пациентов) до диагностики АА-амилоидоза, в то время как больные ревматоидным артритом получали базисное лечение в 55% случаев [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный АА-амилоидоз у детей и взрослых с ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями является тяжёлым осложнением с преимущественным развитием амилоидной нефропатии. Благодаря развитию новых методов терапии хронических воспалительных заболеваний, включая генно-инженерную биологическую терапию, наблюдается уменьшение частоты встречаемости АА-амилоидоза у детей, однако, при наследственных аутовоспалительных заболеваниях проблема ранней диагностики и терапии вторичного АА-амилоидоза ещё не нашла окончательного решения.

С целью оптимизации диагностики вторичного АА-амилоидоза рекомендованы мониторинг суточной протеинурии и определение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови у

пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, являющимися причиной развития вторичного АА-амилоидоза. Для определения активности хронического воспаления и тактики терапии показано определение концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 в крови при хронических аутовоспалительных заболеваниях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020;27(4):217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263
- Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Рамеева АС, Новиков АВ, Барсук МВ. Анализ современной этиологии АА амилоидоза и оценка влияния её изменений на диагностику и подходы к лечению. *Терапевтический архив* 2021;93(6):672–678. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200851
- Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Novikov AV, Barsuk MV. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021; 93(6): 672–678. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.06.200851
- Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol* 2020;143:322–334. doi: 10.1159/000506696
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209–213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Лысенко (Козловская) ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13–24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
- Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov JE, Gendlin GE et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klin farmakol ter* 2020;29(1):13–24. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B et al. THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016;68(2):161–172. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596
- Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2016;2(1):10–19. doi: 10.1159/000444206
- Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1435–1440. doi: 10.1002/art.24735
- Brunner AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;27(1):1–12. doi:10.1080/13506129.2019.1693359
- OMIM, An online catalog of human genes and genetic disorders <https://www.omim.org/entry/608107?search=mefv&highlight=mefv> Ссылка активна на 03.02.2023
- Haines MS, Ramirez E, Moore KBE, Fortin JS. Revisiting misfolding propensity of serum amyloid A1: Special focus on the signal peptide region. *Biochem Biophys Rep* 2022;31:101284. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101284
- Wu JL, Chen YR. Signal peptide stabilizes folding and inhibits misfolding of serum amyloid A. *Protein Sci* 2022:e4485. doi: 10.1002/pro.4485
- Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Козловская ЛВ. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52–61. doi 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
- Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klin farmakol ter* 2021;30(4):52–61. (In Russ.) doi 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
- Erdogmus S, Kendi Celebi Z, Akturk S, Kumru G, Duman N, Ates K et al. Profile of renal AA amyloidosis in older and younger individuals: a single-centre experience. *Amyloid* 2018;25(2):115–119. doi: 10.1080/13506129.2018.1474733
- Oliveira-Silva C, Marques N, Pinho A, Póinhos R, Bergantim R, Nunes AT et al. Lessons from four decades of systemic amyloidosis with renal involvement. *Nephron* 2022;12:1–12. doi: 10.1159/000525675
- Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* 2017;24(3):162–166. doi: 10.1080/13506129.2017.1342235
- Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60(5):85–91
- Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementieva EA, Gurina OP. Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 β , IL-6, and TNF- α and serum amyloid A (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2015;60(5):85–91. (In Russ.)
- Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. *Нефрология* 2012;16(3/2):48–53. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-48-53
- Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementieva EA, Gurina OP. Concentrations of serum amyloid precursor protein in blood at patients with juvenile rheumatoid arthritis and proteinuria. *Nefrologiya* 2012;16(3/2):48–53. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-48-53
- Савенкова НД, Папаян АВ. Вторичный нефротический синдром у детей. В: Папаян АВ, Савенковой НД, ред. Клиническая нефрология детского возраста. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2008; 315–344
- Savenkova ND, Papayan AV. Secondary nephrotic syndrome in children. In: Papayan AV, Savenkova ND, ed. Clinical nephrology of childhood. Editors. «Levsha. Sankt-Peterburg», SPb., 2008; 315-344. (in Russ)
- Закиров ИИ, Сафина АИ, Макарова ТП, Даминова МА. Редкое осложнение муковисцидоза – АА-амилоидоз у мальчика 12 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017;96(2):219–226
- Zakirov II, Safina AI, Makarova TP, Daminova MA. A rare cystic fibrosis complication – AA -amyloidosis in a 12 years old boy. *Pediatr i imeni G.N. Speranskogo* 2017;96(2):219–226. (In Russ.)
- Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):36–43. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
- Rameev VV, Simonjan AH, Bogdanova MV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2021;30(2):36–43. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
- Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Шперлинг МИ, Лаптева СИ, Колодин ТВ, Полуэктов МВ. Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом. *Альманах клинической медицины* 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052
- Grinevich VB, Gubonina IV, Shperling MI, Lapteva SI, Kolodin TV, Poluektov MV. Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case. *Al'manah klinicheskoy meditsiny* 2021;49(7):496–502. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052
- Masters SL, Lagou V, Jéru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA

et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 2016;8(332):332ra45. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1471

25. Dundar M, Fahrioglu U, Yildiz SH, Bakir-Gungor B, Temel SG, Akin H, Artan S et al. National Genetics Consortium Study. Clinical and molecular evaluation of MEFV gene variants in the Turkish population: a study by the National Genetics Consortium. *Funct Integr Genomics* 2022;291–315. doi: 10.1007/s10142-021-00819-3

26. Nursal AF, Tekcan A, Kaya SU, Turkmen E, Yigit S. Mutational spectrum of the MEFV gene in AA amyloidosis associated with familial Mediterranean fever. *Iran J Kidney Dis* 2016;10(3):107–112

27. Bas B, Sayarlioglu H, Yazar Z, Dilek M, Arik N, Sayarlioglu M. Investigation of the relationship between disease severity and development of amyloidosis and genetic mutation in FMF disease. *Ir J Med Sci* 2022. doi: 10.1007/s11845-022-03108-5

28. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HE. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2021;41(1):113–120. doi: 10.1007/s00296-020-04592-7

29. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet* 2019;62(6):103532. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.013

30. Atoyan S, Hayrapetyan H, Sarkisian T, Ben-Chetrit E. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(6 Suppl 102):72–76

31. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédélec B, Reinert P et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65(1):88–97. doi: 10.1086/302459

32. Beshlawy AE, Zekri AER, Ramadan MS et al. Genotype-phenotype associations in familial Mediterranean fever: a study of 500 Egyptian pediatric patients. *Clin Rheumatol* 2022;41(5):1511–1521. doi: 10.1007/s10067-021-06006-w

33. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol* 2020;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865

34. Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome – effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia* 2015;53(3):157–160. doi: 10.5114/reum.2015.53138

35. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK, Barwad A, Phulware RH, Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2020;40(1):153–159. doi: 10.1007/s00296-019-04363-z

36. Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr Nephrol* 2016;31(4):633–640. doi: 10.1007/s00467-015-3249-5

37. Avar Aydın PÖ, Özçakar ZB, Aydın F, Karakaş HD, Çakar N, Yalçinkaya F. The characteristics of pediatric patients with familial Mediterranean fever treated with anti-Interleukin-1 treatment. *Turk Arch Pediatr* 2022;57(4):448–452. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22039

38. https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-05-25_Ilaris_sol_NPlv3_complete.pdf
Ссылка активна на 03.02.2023

39. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314

40. Yildirim T, Yilmaz R, Saglam A, Uzerk-Kibar M, Jabrayilov J, Erdem Y. Baseline renal functions predict the effect of canakinumab on regression of proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021;41(6):632–639. doi: 10.1016/j.nefro.2022.01.002

41. Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan

H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0

42. Henes JC, Saur S, Kofler DM, Kedor C, Meisner C, Schuett M et al. TOFFIFE Study Team. Tocilizumab for the treatment of familial mediterranean fever—a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *J Clin Med* 2022;11(18): 5360. doi: 10.3390/jcm11185360

43. Almenara-Tejederas M, Alonso-García F, Aguilera-Morales WA, de la Prada-Álvarez F, Salgueira-Lazo M. Blockade of interleukin-6 as a possible therapeutic target for AA amyloidosis. *Nefrologia (Engl Ed)* 2022;42(1):28–32. doi: 10.1016/j.nefro.2022.02.003

44. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Рамеева АС, Тао ПП. Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор). *Нефрология* 2020;24(2):60–71. doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71>

Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Tao PP. Detergent properties as the basis of the dimexide therapeutic effect in AA-amyloidosis infectious nature (clinical case analysis). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):60–71. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71>

45. Lin RCC, Yuen SK, Cheung SF, Tang HL, Fung SKS. Clinical features and outcomes of renal amyloidosis in Hong Kong. *Nephrology (Carlton)* 2022;27(11):869–876. doi: 10.1111/nep.14089

Сведения об авторах:

Степанова Арина Александровна, канд. мед. наук
19400, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, кафедра факультетской педиатрии, ассистент
E-mail: ariwka@list.ru, Тел.: (812) 416-52-86. ORCID: 0000-0002-4890-9120

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
19400, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой 2. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru, Phone: (812) 416-52-86. ORCID 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Arina A. Stepanova, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russian Federation. Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics The Phone: (812) 416-52-86; E-mail: ariwka@list.ru. ORCID: 0000-0002-4890-9120

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100 Russian Federation., Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 04.02.2023;
одобрена после рецензирования 01.06.2023;
принята к публикации 25.07.2023
The article was submitted 04.02.2023;
approved after reviewing 01.06.2023;
accepted for publication 25.07.2023