

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>

## Клинико-морфологические критерии в диагностике амилоидоза печени и желчного пузыря

З. Гюева<sup>1</sup>, Л. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва

E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

*Изучены клинико-морфологические особенности амилоидоза печени и желчного пузыря при исследовании биоптатов с гистологически подтвержденным амилоидозом. Материал фиксировали в формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также конго красным. Амилоидные отложения классифицировали иммуногистохимически с использованием широкой панели антител к разным типам амилоидоза.*

**Ключевые слова:** гепатология, амилоидоз, амилоидоз печени, амилоидоз желчного пузыря, иммуногистохимия.

**Для цитирования:** Гюева З., Михалева Л. Клинико-морфологические критерии в диагностике амилоидоза печени и желчного пузыря // Врач. – 2019; 30 (12): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>

Амилоидоз – заболевание из группы системных диспротеинозов, характеризующееся внеклеточным отложением в органах и тканях аномального фибриллярного белка – амилоида. Ежегодно во всем мире диагноз амилоидоза ставят в 5–9 наблюдениях на 1 млн пациентов вне зависимости от типа амилоида [1]. Данное заболевание может быть как изолированным и поражать только один орган, так и системным, вовлекающим в патологический процесс несколько органов, с развитием полиорганной недостаточности.

Одним из излюбленных органов-мишеней при системном амилоидозе является печень. Средняя продолжительность жизни у пациентов с AL-амилоидозом составляет от 10 до 18 мес, а при вовлечении печени в патологический процесс она сокращается до 10–14 мес. В случае развития портальной гипертензии выживаемость сокращается до 8–9 мес, а при присоединении холестатической желтухи – до 3–5 мес [1, 2].

Согласно биопсийным данным, амилоидоз печени диагностируется более чем у 54% пациентов с системным AL-амилоидозом. Однако считается, что данный процент занижен, поскольку для взятия биопсии при подозрении на системный амилоидоз печень не является предпочтительным органом. Из-за риска возникновения осложнений во время ее проведения наиболее часто биоптаты берут из подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки, по-

чек. По результатам аутопсийных исследований поражение печени встречается более чем в 96% случаев AL-амилоидоза [3–5].

Сложность клинической диагностики амилоидоза печени заключается в отсутствии патогномичных симптомов. Дисфункция печени, как правило, проявляется такими основными симптомами, как гепатомегалия, встречающаяся в 33–92% случаев, а также повышение уровня печеночных ферментов. Частыми симптомами являются понижение массы тела (72%), повышенная утомляемость (60%), дискомфорт в абдоминальной области (53%), потеря аппетита (26%). Редко встречаются такие симптомы, как отеки, асцит, холестатическая желтуха, спленомегалия, анорексия, тошнота [5–7]. Однако несмотря на множество клинических проявлений, точный диагноз позволяет установить лишь биопсия печени [8]. Биопсийный материал окрашивается конго красным и при обнаружении конгофилии исследуется в поляризованном свете, в котором для амилоида характерен эффект двойного лучепреломления, обусловленный специфическим свойством амилоидной фибриллы – кросс-β-складчатой конформацией. При микроскопии только амилоидные отложения имеют яблочно-зеленую окраску. В дальнейшем необходимо иммуногистохимическое (ИГХ) типирование амилоидных отложений для установления прогноза и выбора правильной тактики лечения пациента [6, 9, 10].

При патогистологическом исследовании печени амилоид обнаруживается в портальном тракте в виде интерстициальных и сосудистых отложений, приводящих к атрофии гепатоцитов. Крайне редко встречается глобулярный амилоидоз, при котором амилоид откладывается в печени в виде круглых или овальных клубочков [11–13].

В отличие от печени, желчный пузырь является органом, который крайне редко поражается амилоидозом. В литературе описаны единичные случаи отложения амилоидных субстанций в стенках желчного пузыря. Клинические симптомы могут варьировать от болей в животе и эпигастральной области, потери массы тела, лихорадки до симптомов расстройства пищеварительного тракта [14]. В основном диагноз «амилоидоз желчного пузыря» ставят пациентам с хроническим холециститом после лапароскопической холецистэктомии.

Мы исследовали амилоидсодержащие биоптаты печени и желчного пузыря, изучили особенности амилоидных отложений при различных типах амилоидоза, а также данные о возрасте и поле пациентов с амилоидом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из базы данных Амилоидного регистра Института патологии университетской клиники Шлезвиг–Гольштейна были выбраны 58 биоптатов печени и 3 биоптата желчного пузыря. Все биоптаты были фиксированы в формалине и залиты в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также конго красным. Амилоидные отложения были идентифицированы при исследовании срезов в поляризованном свете.

ИГХ-исследования проводили с использованием моноклональных антител к AA-амилоидозу (1:600), поликлональных антител к плазменному амилоидному Р-компоненту (1:5000), фибриногену (1:2000), лизоциму (1:3000), транстиретину (1:4000), λ- и κ-легким цепям (1:160 000) компании Dako (Гамбург). Использовали поликлональные антитела к аполипопротеину AI (anti-Apo AI 1:1000), λ-легким цепям (Anti-AL1 1:3000), пептидные антитела к λ-легким цепям AL3 (1:250), AL7 (1:500) и κ-легким цепям anti-AK1 (1:1500),

anti-AK2 (1:1000), anti-AK3 (1:3000), anti-AK4 (1:1000). Для иммунной окраски использовали системы Bench Mark® XT и ultraView™ Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit (Vectana Medical Systems, Tucson/AZ, США), LSAB Kit (Dako) и Super sensitive Link-Label IHC Detection System (BioGenex).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биоптаты печени были взяты у 58 пациентов: 34 (59%) мужчин, 24 (41%) женщин. Обследованные были в возрасте от 34 до 87 лет (средний возраст – 63 года). У 52 (90%) из 58 пациентов диагностирован AL-амилоидоз, в 28 наблюдениях AL-λ-амилоидоз, в 24 – AL-κ-амилоидоз. Кроме того, было по 1 случаю AA- и транстретинового (ATTR) амилоидоза; у 4 (7%) пациентов тип амилоида классифицировать не удалось (см. таблицу).

Самым распространенным был AL-λ-амилоидоз – 20 (71%) мужчин и 8 (29%) женщин. Средний возраст составил 61 год (от 47 до 87 лет). У большинства больных диагноз был установлен в возрасте от 40 до 69 лет.

В 21 (75%) биоптате выявлены перисинусоидальные амилоидные отложения. Амилоид был обнаружен также в портальном тракте, у 22 (79%) пациентов отмечены отложения амилоидных масс в стенках кровеносных сосудов, у 24 (86%) – в соединительной ткани. Воспалительный инфильтрат был найден у 10 больных в портальном тракте и у 4 – в дольках. В 8 (29%) наблюдениях описан стеатоз. Выраженная атрофия гепатоцитов выявлена в 13 (46%) биоптатах.

У 35% пациентов AL-амилоидоз был установлен ранее, при этом у большинства из них отмечались такие симптомы поражения печени, как асцит и гепатомегалия, повышение показателей цитолиза гепатоцитов. У 2 из них был ранее диагностирован амилоидоз почек с последующим развитием почечной недостаточности.

Второй по численности (41%) была группа пациентов с AL-κ-амилоидозом, включавшая 14 женщин и 10 мужчин. Средний возраст обследованных составил 63 года (от 38 до 82 лет). У большинства амилоидоз был диагностирован на 7-й декаде жизни. Во всех 24 биоптатах выявлены перисинусоидальные амилоидные отложения, у 21 пациента амилоид откладывался в портальном тракте. Воспалительная инфильтрация

портальных трактов отмечалась в 14 случаях, вовлечение долек в патологический процесс отмечено у 5 пациентов. В 18 (75%) биоптатах наблюдалась выраженная атрофия гепатоцитов; стеатоз выявлен у 3 (12%) больных.

В данной группе самым частым клиническим симптомом была гепатомегалия, в 2 случаях обнаружена гигантская печень. У 1 пациента с гигантской печенью в анамнезе была биклональная гаммапатия (IgG-κ и IgA-λ типов), клинически подтвержденная почечная и сердечная недостаточность. У пациентов этой группы также отмечались гепатоспленомегалия, повышение показателей цитолиза гепатоцитов, асцит, почечная недостаточность, протеинурия. У 2 пациентов в анамнезе выявлена плазмацитома. Моноклональная гаммапатия и болезнь Вальденстрема были диагностированы у 2 пациентов.

Из 58 биоптатов печени было лишь по 1 случаю AA-амилоидоза и ATTR-амилоидоза. Пациенту с AA-амилоидозом было 39 лет. Амилоидные массы были обнаружены в стенках сосудов портального тракта. Отмечались стеатоз, атрофия гепатоцитов и гистиоцитоз. Никаких клинических данных, касающихся этого пациента, у нас не было, кроме информации, что он получал плазмоэкспандеры до взятия биопсии. У 86-летней пациентки с ATTR-амилоидозом обнаружены портальные и перисинусоидальные амилоидные отложения. В портальном поле наблюдалась воспалительная инфильтрация, выявлен стеатоз.

Результаты ИГХ-исследований показали, что с антителом к Р-компоненту амилоида во всех 58 наблюдениях отмечалась иммунопозитивная реакция. В 14 случаях ИГХ-классификация была затруднена, так как иммунопозитивная реакция выявлялась с несколькими антителами. Однако в 10 из 14 случаев мы все же смогли классифицировать тип амилоидоза, так как только с одним из иммунопозитивных антител выявлялась интенсивная гомогенная окраска всех амилоидных отложений, а слабовыраженная реакция некоторых амилоидных субстанций с другими антителами расценивалась как ложноположительная.

Диагноз «неклассифицируемый тип амилоидоза» печени («n.o.s.») был установлен у 4 пациентов. У них выраженная иммунопозитивная реакция отмечалась одновременно с 3–4 антителами, а провести дополнительную биопсию или полу-

Соотношение типов амилоидоза с возрастом и полом пациентов

Орган	Тип амилоидоза	n	Возраст, годы					Пол		
			30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	женщины	мужчины
Печень	AL-λ	28	–	6	7	10	4	1	8	20
	AL-κ	24	1	1	4	11	6	1	14	10
	ATTR	1	–	–	–	–	–	1	1	–
	AA	1	1	–	–	–	–	–	–	1
	«n.o.s.»	4	1	1	–	2	–	–	1	3
	Всего:	58	3	8	11	23	10	3	24	34
Желчный пузырь	AL-λ	1	–	–	–	1	–	–	–	1
	AL-κ	1	–	–	1	–	–	–	–	1
	ATTR	1	–	–	1	–	–	–	1	–
	Всего:	3	–	–	2	1	–	–	1	2

Примечание. «n.o.s.» – неклассифицируемый тип амилоида.

чить более подробные клинические данные не представлялось возможным.

Биоптаты желчного пузыря были взяты у 3 пациентов (2 мужчин и 1 женщина). Пациенты были в возрасте от 55 до 69 лет. Все биоптаты были с 3 разными типами амилоидоза — AL-κ, AL-λ и ATTR-амилоидоз.

Биоптат с AL-κ-амилоидозом был взят у пациента 53 лет с системным AL-амилоидозом. Кроме желчного пузыря, в данном случае исследованию были доступны биоптаты желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки, в которых были обнаружены выраженные васкулярные и интерстициальные AL-κ-амилоидные отложения.

AL-λ-амилоидный биоптат взят у 69-летнего пациента с калькулезным холециститом после холецистэктомии. В анамнезе у пациента отмечена множественная миелома.

У 55-летней пациентки с ATTR-амилоидозом был диагностирован хронический холецистит с массивными интерстициальными и васкулярными амилоидными отложениями. Кроме желчного пузыря, был доступен биоптат печени с выраженной жировой дистрофией и хроническим венозным застоем, характерным для хронической сердечной недостаточности. Однако амилоидных структур в биоптате печени у пациентки не обнаружено.

Проанализировав результаты полученных нами исследований, а также литературные данные, можно заключить, что распространенность поражения печени при системном амилоидозе не коррелирует с частотой (1%) печеночных биоптатов среди амилоидсодержащих проб. Данное несоответствие объясняется тем, что клиническая симптоматика амилоидного поражения печени проявляется только в 18–25% наблюдений, в то время как амилоидоз почек встречается в 67%, а кардиальный — в 47–49% случаев [15]. Считается, что амилоидоз печени клинически можно предположить только в 26% наблюдений до получения результатов гистологического исследования [5]. Еще одной причиной редкости биоптатов печени является риск возможных осложнений во время забора биоптата [16]. В литературе описаны осложнения после проведения биопсии печени в виде развития болевого симптома, транзиторного снижения АД, интраперитонеальных или внутрипеченочных кровотечений, ранения правой почки или поджелудочной железы, а также перфорации толстой кишки и пневмоторакс [17], поэтому гораздо предпочтительнее такие методы, как аспирация подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки либо пункция костного мозга, которые являются достаточными для постановки диагноза в 80–82% случаев.

Мы оценили эффективность ИГХ-метода типирования амилоидоза в биоптатах печени и желчного пузыря. В некоторых биоптатах печени существовала иммунореактивность более чем с одним антителом, обусловленная, вероятно, контаминацией с протеинами плазмы. При амилоидозе печени накопление неамилоидных белков особенно вероятно, так как в печени первично синтезируются такие белки-предшественники амилоида, как амилоидный Р-компонент, апо-липопротеин AI, фибриноген, SAA и транстиретин. Ввиду высокой локальной концентрации и секреции эти протеины могут включаться в амилоидные отложения и тем самым затруднять правильную классификацию. Данная проблема решалась с помощью тщательной титрации первичных антител, использования расширенной панели антитела к разным эпитомам λ- и κ-легких цепей моноклонального иммуноглобулина (AL1, AL3, AL7, anti-λ — DAKO; AK1, AK2, AK3, AK4, anti-κ — DAKO). Иммунопозитивная реакция с ≥1 из этих

антител повышала вероятность AL-λ- либо AL-κ-амилоидоза соответственно.

В результате ИГХ-классификации было установлено, что в 90% случаев в биоптатах печени диагностирован AL-амилоидоз, а случаи с AA- и ATTR-амилоидозом были единичными. Эти результаты соответствуют данным предшествующих исследований других органов. Так, при почечной форме амилоидоза AL-тип встречается в 70%, а при сердечной — в 60% случаев [18]. В нашей работе было примерно одинаковое соотношение пациентов с AL-λ- и AL-κ-амилоидозом.

ИГХ-классификация биоптатов желчного пузыря показала, что во всех 3 случаях был диагностирован разный тип амилоида (AL-λ-, AL-κ- и ATTR-амилоидоз). Если проанализировать литературные данные, то наиболее часто в желчном пузыре обнаруживается AL- или AA-амилоидоз. Sh. Matsuda и соавт. [19] проанализировано 15 наблюдений амилоидоза желчного пузыря, собранных из различных литературных источников. Предоперационный диагноз «холецистит» был поставлен в 13 случаях. Первичный AA-амилоидоз диагностирован у 1 пациента с установленным раком желчного пузыря. Вторичный AA-амилоидоз был диагностирован у пациентов с равматоидным артритом, бронхоэктатической болезнью, диффузным панбронхиолитом, системной красной волчанкой, туберкулезом легких. Первичный AL-амилоидоз был выявлен у пациентов с множественной миеломой, моноклональной гаммапатией неясного генеза. Интересно отметить, что в описаниях не было ни одного больного с ATTR-амилоидозом.

Если сопоставить тип амилоидоза, возраст и пол обследованных нами пациентов, можно сделать вывод, что амилоидоз печени чаще выявляется в среднем и старческом возрасте. Лишь у 3 пациентов заболевание диагностировано в 4-й декаде жизни. Амилоидоз желчного пузыря был выявлен у 2 пациентов на 6-й декаде жизни и у 1 — на 7-й. Несмотря на эти данные, системный амилоидоз с соответствующей симптоматикой у молодых пациентов должен обязательно рассматриваться при проведении дифференциальной диагностики.

Распределение пациентов по полу незначительно различалось. AL-амилоидоз встречался чаще у мужчин (58%), что соответствует результатам предшествующих исследований, которые указывают на преобладание мужского пола при данном виде амилоидоза (51–74%) [11]. Отмечалось преобладание пациентов мужского пола с AL-λ-амилоидозом (72%), в то время как при AL-κ-амилоидозе немного чаще встречались биоптаты от женщин (58%). В нашем исследовании было только по одному пациенту с AA- и ATTR-амилоидозом, поэтому не представляется возможным сделать достоверные заключения, касающиеся возраста и пола больных. Среди биоптатов желчного пузыря в случаях с AL-амилоидозом оба биоптата были взяты у лиц мужского пола, а биоптат с ATTR-амилоидозом — у женщины.

Проведенное исследование показало, что наиболее часто в печени обнаруживается AL-амилоидоз и значительно реже — транстиретиновый и AA-амилоидоз. ИГХ-метод классификации амилоидоза печени достаточно информативен, несмотря на небольшие сложности в виде иммунопозитивной реакции более чем с одним антителом. Ложноположительную реакцию можно снизить при тщательной титрации первичных антител, а также при использовании более широкого набора антител к AL-κ- и AL-λ-амилоидозу. Несмотря на довольно частое вовлечение печени в патологический процесс при системном амилоидозе, число биоптатов печени среди других тканевых

проб значительно занижено. Это объясняется, во-первых, тем, что печень из-за возможного риска осложнений не является предпочтительным органом для взятия биопсийного материала, а во-вторых, поражение печени на ранних этапах заболевания не имеет выраженной клинической симптоматики, поэтому для диагностики амилоидоза чаще используют другие органы.

Амилоидоз желчного пузыря является редким заболеванием и в основном диагностируется после проведения холедистэктомии. Поэтому клиницистам следует обязательно информировать патологов о возможном наличии другой патологии в случаях неясной клинической картины, не укладывающейся в одно заболевание.

С целью оптимизации выявления амилоидоза печени и желчного пузыря необходим тесный контакт между клиницистами и патологом для проведения при необходимости более углубленной диагностики амилоидоза.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература/Reference

1. Takayasu V., Laborda L., Bernardelli R. et al. Amyloidosis: an unusual cause of portal hypertension // *Autops Case Rep.* – 2016; 6 (2): 9–18. DOI: 10.4322/acr.2016.035.
2. Wang Y., Zhao C., Yin H. Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report // *Ann. Hepatol.* – 2012; 11 (5): 721–7.
3. Ebert E., Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008; 103 (3): 776–87. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x.
4. Girnius S., Seldin D., Skinner M. et al. Hepatic response after high-dose melphalan and stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis associated liver disease // *Haematologica.* – 2009; 94 (7): 1029–32. DOI: 10.3324/haematol.2008.001925.
5. Park M., Mueller P., Kyle R. et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients // *Medicine (Baltimore).* – 2003; 82 (5): 291–8. DOI: 10.1097/01.md.0000091183.93122.c7.
6. Hasan S., Ahmed N., Ahmed Z. et al. Response of Bortezomib Chemotherapy in Hepatic Amyloidosis // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* – 2018; 6: 2324709618760079. DOI: 10.1177/2324709618760079.
7. Misiakos E., Bagias G., Tiniakos D. et al. Primary Amyloidosis Manifesting as Cholestatic Jaundice after Laparoscopic Cholecystectomy // *Case Rep Surg.* – 2015; 2015: 353818. DOI: 10.1155/2015/353818.
8. Михалева Л.М., Гоева З.В., Рекен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени // *Архив патологии.* – 2015; 77 (4): 11–6 [Mikhaleva L.M., Goeva Z.V., Reken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis // *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii.* – 2015; 77 (4): 11–6 (in Russ.)] DOI: 10.17116/patol201577411-16.

9. Katoh N., Matsushima A., Kurozumi M. et al. Marked and rapid regression of hepatic amyloid deposition in a patient with systemic light chain (AL) amyloidosis after high-dose melphalan therapy with stem cell transplantation // *Intern. Med.* – 2014; 53 (17): 1991–5. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2065.

10. Yim B., Kertowidjojo E., Zhang Y. et al. Poor Outcomes in Hepatic Amyloidosis: A Report of 2 Cases // *Case Rep. Oncol. Med.* – 2016; 2016: 7625940. DOI: 10.1155/2016/7625940.

11. Makhlof H., Goodman Z. Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007; 31: 1615–21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318054e6b6.

12. Nair A., Yadav M., Unni M. et al. Hepatic Amyloidosis: Something That Can camouflage and Deceive our Perception! // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2017; 38 (2): 236–9. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_46\_16.

13. Premkumar M., Rangegowda D., Vyas T. et al. Primary Hepatic Amyloidosis Presenting as Acute-on-Chronic Liver Failure // *ACG Case Rep. J.* – 2017; 4: e22. DOI: 10.14309/crj.2017.22.

14. Tirota D., Durante V. Uncommon localization of amyloidosis in gallbladder: description of a case and brief literature review // *Ann. Hepatol.* – 2011; 10 (2): 227–32.

15. Zhang L., Tang H., Chen L. et al. Analysis of clinical and imaging features of cardiac amyloidosis: a multicenter study // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2014; 34 (3): 295–302.

16. Shin Y. Hepatic amyloidosis // *Korean J. Hepatol.* – 2011; 17 (1): 80–3. DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.1.80.

17. Al Knawy B., Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice // *Liver Int.* – 2007; 27: 1166–73. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01592.x.

18. Merlini G., Seldin D., Gertz M. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options // *J. Clin. Oncol.* – 2011; 29 (14): 1924–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271.

19. Matsuda S., Nishikata M., Takai K. et al. An Unusual Case of Acute Cholecystitis with Amyloidosis: A Case Report and Literature Review // *Intern. Med.* – 2018; 58 (6): 803–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.1805-18.

### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CRITERIA IN THE DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS OF THE LIVER AND GALLBLADDER

Z. Goeva<sup>1</sup>, L. Mikhaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow

*The clinical and morphological features of amyloidosis of the liver and gallbladder were investigated when examining the biopsy specimens with histologically confirmed amyloidosis. The material was fixed in formalin and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as with Congo red. Amyloid deposits were immunohistochemically classified using a broad panel of antibodies to different types of amyloidosis.*

**Key words:** amyloidosis, hepatic amyloidosis, gallbladder amyloidosis, immunohistochemistry.

**For citation:** Goeva Z., Mikhaleva L. Clinical and morphological criteria in the diagnosis of amyloidosis of the liver and gallbladder // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>