

УДК 616,61-002,151

doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-6

Атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестирующий без тромбоцитопении (клинический случай)

А. А. Дьячкова¹, А. Н. Анохин², М. А. Шлыкова³, И. С. Киселева⁴

^{1,2}Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

^{3,4}Мордовская республиканская центральная клиническая больница, Саранск, Россия

¹Dalim4@mail.ru, ²anton_anox@mail.ru,

³nefroshlykova@yandex.ru, ⁴i.s.kiseval103@gmail.com

Аннотация. *Актуальность и цели.* Атипичный гемолитико-уремический синдром – это ультраредкое (орфанное) заболевание из группы тромботических микроангиопатий прогрессирующего течения, которое обусловлено неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы, приводящее к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Атипичный гемолитико-уремический синдром – орфанное заболевание с распространенностью около 2–7 случаев на 1 млн. *Материалы и методы.* При написании статьи была использована медицинская документация (история болезни) нефрологического отделения Мордовской республиканской центральной клинической больницы. *Результаты.* Сложность диагностического поиска данного случая заключалась в отсутствии классической триады заболевания, а именно тромбоцитопении. *Выводы.* Необходимо уделять повышенное внимание практических врачей на индивидуальный подход к ведению каждого пациента с целью минимизирования установления ошибочного диагноза.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, острое повреждение почек

Благодарности: авторы выражают благодарность за помощь в написании данной статьи Наталье Львовне Козловской, профессору, доктору медицинских наук, руководителю центра помощи беременным с патологией почек Городской клинической больницы им. А. К. Ермишанцева департамента здравоохранения г. Москвы.

Для цитирования: Дьячкова А. А., Анохин А. Н., Шлыкова М. А., Киселева И. С. Атипичный гемолитико-уремический синдром, манифестирующий без тромбоцитопении (клинический случай) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 2. С. 65–72. doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-6

Atypical hemolytic-uremic syndrome, manifesting without thrombocytopenia (clinical case)

© Дьячкова А. А., Анохин А. Н., Шлыкова М. А., Киселева И. С., 2024. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

A.A. Dyachkova¹, A.N. Anokhin², M.A. Shlykova³, I.S. Kiseleva⁴

^{1,2}Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

^{3,4}Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

¹Dalim4@mail.ru, ²anton_anox@mail.ru,

³nefroshlykova@yandex.ru, ⁴i.s.kiseleva1103@gmail.com

Abstract. *Background.* Atypical hemolytic uremic syndrome is an ultra-rare (orphan) disease from the group of thrombotic microangiopathies of progressive course, which is caused by uncontrolled activation of the alternative complement pathway of hereditary or acquired nature, leading to generalized thrombus formation in the vessels of the microcirculatory bed. Atypical hemolytic uremic syndrome is an orphan disease with an incidence of approximately 2–7 cases per 1 million. *Materials and methods.* The study provides an analysis of a clinical case of atypical hemolytic-uremic syndrome. Information from the medical record of an inpatient with the results of instrumental and laboratory diagnostic methods was used. *Results.* The difficulty of the diagnostic search for this case was the absence of the classic triad of the disease, namely thrombocytopenia. *Conclusions.* This indicates the need for increased attention from practitioners and requires an individual approach to the management of each patient in order to minimize the establishment of an erroneous diagnosis.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, acute kidney injury

Acknowledgements: authors extends gratitude to the professor, doctor of medical sciences, head of the center for helping pregnant women with kidney pathology “Citi Clinical Hospital named after A.K. Ermishantsev” Kozlovskaya Natalya Lvovna for the help in writing this article

For citation: Dyachkova A.A., Anokhin A.N., Shlykova M.A., Kiseleva I.S. Atypical hemolytic-uremic syndrome, manifesting without thrombocytopenia (clinical case). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2024;(2):65–72. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2024-2-6

Введение

Тромботические микроангиопатии (ТМА) – это гетерогенная группа синдромов/заболеваний, имеющих сходный клинико-морфологический фенотип, проявляющиеся тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией (механический гемолиз), лихорадкой и ишемическим поражением различных органов, главным образом почек и центральной нервной системы [1].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) является классическим примером ТМА [2].

аГУС– это орфанное заболевание из группы тромботических микроангиопатий прогрессирующего течения, обусловленное неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента наследственной или приобретенной природы, приводящее к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. аГУС характеризуется классической триадой: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое повреждение почек (ОПП) [1–5].

В основе развития аГУС лежат генетические нарушения или изменения иммунной системы, приводящие к патологии системы комплемента, а имен-

но: мутации генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), MCP (мембранный кофакторный протеин), CFB (фактор B) и C3 либо выработка аутоантител к CFH (основной регуляторный белок альтернативного пути). Это все приводит к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. В норме регуляторы активности альтернативного пути комплемента (АПК) и факторы, усиливающие его активность (CFB и C3), находятся в строго сбалансированном состоянии. Генетический дефект регуляторных протеинов – CFH, CFI, MCP и THBD – вызывает снижение их функциональной активности. Напротив, мутации в генах CFB и C3 усиливают их активность, что приводит к дисбалансу между факторами контроля и активации в сторону последних. Это способствует повреждению ЭК с последующим тромбообразованием. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями фактора H может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [1, 2].

По данным разных авторов, в мире заболеваемость составляет 0,23–1,9 новых случаев на 1 млн населения в популяции в целом, распространенность – примерно 4,9 на 1 млн. Заболеваемость и распространенность в нашей стране неизвестны [1]. Заболевание встречается в разных возрастных группах, но чаще у детей и молодых людей. [1, 2]. аГУС одинаково часто развивается у мужчин и женщин. При манифестации в более старшем возрасте болезнь несколько чаще поражает женщин [1, 6].

Цель исследования: анализ клинического случая аГУСа, манифестирующего без классической триады.

Описание клинического случая

Больной Б., 1986 года рождения, в течение последних 13 лет периодически отмечал эпизоды «тумана» перед глазами. Артериальное давление (АД) не контролировал, за медицинской помощью не обращался. В конце апреля 2023 г. появились резкая общая слабость, которая затрудняла передвижение пациента, сухость и горечь во рту, снижение аппетита, головокружение, отеки лица, голеней, лодыжек и стоп, гипертензия с максимальным подъемом АД до 240/140 мм рт.ст., снижение зрения. Состояние прогрессивно ухудшалось, за месяц похудел на 8 кг. 06.05.2023 появился черный, «дегтеобразный» стул. 09.05.2023 был госпитализирован в хирургическое отделение дежурной больницы. При обследовании по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) диагностированы множественные острые язвы желудка, состоявшееся кровотечение тяжелой степени. Выполнена аргоноплазменная коагуляция трех язв желудка. В анализе крови анемия с уровнем гемоглобина 68 г/л, анизоцитоз, пойкилоцитоз, повышение уровня мочевины до 23,5 ммоль/л, креатинина до 213 мкмоль/л, общий билирубин 51,2 мкмоль/л, общий белок 60 г/л, протеинурия 300–600 мг/л. Впервые зафиксирована гипергликемия с уровнем глюкозы 9,2–12,5 ммоль/л. По результатам проведенного ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлено: увеличение в размерах селезенки 130 × 57 мм, гепатомегалия, уменьшение в размерах правой почки 94 × 48 мм. По электрокардиограмме (ЭКГ) – дисметаболические, гипоксические изменения в миокарде. По эхокардиоскопии от

10.05.2023 – концентрическая гипертрофия миокарда левого и правого желудочков. Выраженная дилатация полости левого предсердия, умеренная – левого желудочка и правого предсердия. Выраженная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 100 мм рт.ст.). Уплотнение створок митрального клапана с регургитацией I–II степени, створок трикуспидального клапана с регургитацией III степени. В динамике снижение СДЛА до 43 мм рт.ст., выраженная дилатация полости левого предсердия, остальные камеры сердца не расширены. Был выставлен диагноз «Вторичная кардиомиопатия. Митральная недостаточность с митральной регургитацией (МР) II степени. Трикуспидальная недостаточность с трикуспидальной регургитацией (ТР) III степени ХСН IIА. Высокая легочная гипертензия. Артериальная гипертензия III степени, гипертрофия левого желудочка, неконтролируемая артериальная гипертензия. Очень высокий риск IV степени». От дальнейшего лечения отказался.

25.05.2023 бригадой скорой медицинской помощи доставлен в приемное отделение ГБУЗ РМ «МРЦКБ» с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение артериального давления. В общем анализе крови снижение гемоглобина до 70 г/л повышение креатинина до 444 мкмоль/л, протеинурия 0,3 г/л. От госпитализации отказался.

В дальнейшем состояние прогрессивно ухудшалось. 29.05.2023 повторно обратился в приемное отделение в ГБУЗ РМ «МРЦКБ». При объективном осмотре: общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Вялый, адинамичный. Положение лежа в постели. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком, высыпаний нет. Видимые слизистые оболочки и склеры бледные, иктеричные. Мелкосетчатое ливедо на коже нижних конечностей. Пастозность голеней, лодыжек, стоп. Перкуторно звук легочный, аускультативно в легких дыхание жесткое, несколько ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 21–22 уд/мин. Тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный. Акцент второго тона на аорте. Частота сердечных сокращений 79 уд/мин, АД 175/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Область почек визуально не изменена. В положении лежа, стоя почки не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Суточный диурез около 1100 мл/сут. Цвет мочи соломенно-желтый. Мочеиспускание свободное, безболезненное, учащенное.

С учетом снижения гемоглобина крови до 58 г/л проведено ЭФГДС, выявлена язва антрального отдела желудка, Forrest IV. Проведена аргонплазменная коагуляция. Госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации. Проведена трансфузия свежзамороженной плазмы, эритроцитной взвеси.

В анализах крови от 29.05.2023, 30.05.2023 наблюдается прогрессивное ухудшение азотовыделительной функции почек (креатинин 449–843,9 мкмоль/л) в связи с чем проводись сеансы продленной гемодиализации.

В анализах от 31.05.2023 появление шизоцитов, ретикулоцитов, тромбоциты ручным методом 235×10^9 /л, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), непрямого билирубина, протеинурия, проба Кумбса отрицательная.

Проводилась дифференциальная диагностика с системными васкулитами (иммуноферментного анализа крови на миелопероксидазу, протеиназу 3, антинуклеарные антитела – отрицательные), антифосфолипидный синдром (суммарный скрининг в норме), заболеваниями крови (по результатам стеральной пункции патологии не выявлено).

06.06.2023 для дальнейшего обследования и лечения переведен в нефрологическое отделение. При обследовании в анализах крови тромбоциты ручным методом $140 \times 10^9/\text{л}$, шизоциты, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 1011 ед/л, сохраняется нарушение азотовыделительной функции. Заподозрена ТМА.

11.06.2023 у больного эпизод повышения температуры тела до $38,4^\circ\text{C}$, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, сатурация 89 %. Полимеразная цепная реакция на выявление РНК SARS-CoV-2 – отрицательная. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки картина остаточных изменений в виде умеренного диффузного альвеолярного капиллярита, легочной гипертензии, расширение камер сердца.

В анализах крови снижение уровня тромбоцитов $256-180-189 \times 10^9/\text{л}$. С учетом нарастания мочевины до $29,5$ ммоль/л, креатинина до 873 мкмоль/л 14.06.2023 проведен сеанс гемодиализа.

19.06.2023 консультирован ревматологом, высказано мнение о вероятном системном васкулите с поражением легких (альвеолярный капиллярит), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), желудочно-кишечного тракта (острая язва желудка, осложнившаяся кровотечением тяжелой степени). 21.06.2023 проведена чрескожная нефробиопсия для верификации морфологических изменений. Проведена «пульс-терапия» метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг), циклофосфамидом (суммарно 400 мг) без положительного эффекта.

27.06.2023 получен результат проведенной нефробиопсии – гипертонический нефроангиосклероз с элементами тромботической микроангиопатии/злокачественной артериальной гипертензии. В анализах крови сохраняется анемия с уровнем гемоглобина 73 г/л, тромбоциты по Фонио $195 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 62 мм/ч, повышение ЛДГ до $660,6$ ед/л, проба Кумбса отрицательная.

На основе результатов нефробиопсии выставлен диагноз «тромботическая микроангиопатия с поражением почек (острое повреждение почек), легких (альвеолярный капиллярит), желудочно-кишечного тракта (острая язва желудка, осложнившаяся кровотечением тяжелой степени), сердца (кардиомиопатия), гематологический синдром, злокачественная артериальная гипертензия».

С целью исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры взят анализ крови на определение активности фермента металлопротеиназы ADAMTS13.

С учетом диагностированной ТМА с экстраренальными проявлениями, повышения ЛДГ крови до 660 ед/л, снижения тромбоцитов более 25 % в динамике за время госпитализации, анемии 27.06.2023 начато проведение ежедневных плазмотрансфузий в дозе 25 мл/кг веса в сутки до стойкого купирования явлений гемолиза, антикоагулянтная терапия. На фоне проводимой плазмотерапии наблюдалось снижение уровня ЛДГ.

29.06.2023 получен результат активности фермента ADAMTS13 – 71 % (при норме 83–112 %), заподозрен атипичный гемолитико-уремический синдром.

04.07.2023 получено экспертное заключение (профессор, д.м.н. Н. Л. Козловская, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. С. В. Моисеев, доцент, к.м.н. Ю. В. Коротчаева): «Не вызывает сомнения наличие у пациента синдрома ТМА, представленного признаками микроангиопатического гемолиза и полиорганным поражением. Особенностью течения заболевания является отсутствие тромбоцитопении (так называемая неполная ТМА), что, однако, не противоречит диагнозу. Следует отметить еще одну уникальную особенность заболевания в данном случае – манифестации острой ТМА в течение длительного времени предшествовала тяжелая артериальная гипертензия». Выставлен диагноз «Атипичный гемолитико-уремический синдром с поражением почек (острое повреждение почек), легких (альвеолярный капиллярит), желудочно-кишечного тракта (острая язва желудка, осложнившаяся кровотечением тяжелой степени), сердца (кардиомиопатия), гематологический синдром, злокачественная артериальная гипертензия. Необходимо безотлагательное применение в качестве патогенетической терапии комбинированного препарата экулизумаб (элизария) (гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее расщепление компонента C5, что, в конечном счете, нарушает образование терминального комплекса комплемента).

05.07.2023 проведена вакцинация – менингококковая вакцина Менактра (вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппа А, С, Y и W-135) конъюгированная с дифтерийным анатоксином). С превентивной целью назначен прием ципрофлоксацина в дозе 500 мг/сут.

06.07.2023 начата комбинированная терапия препаратом экулизумаб в индукционном режиме: по 900 мг в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю № 4.

На фоне комбинированной терапии наблюдалась нормализация лабораторных показателей и исчезновение клинических симптомов.

В настоящее время у больного сохраняется потребность в проведении сеансов гемодиализа. Будет продолжена комбинированная терапия экулизумабом в дозе 1200 мг 1 раз в 14 дней. С целью определения возможности отмены экулизумаба проведено генетическое исследование.

Обсуждение

Атипичный гемолитико-уремический синдром является диагнозом исключения, так как на сегодня не существует специфического маркера данного заболевания.

Данный клинический случай иллюстрирует сложный путь пациента к заключительному диагнозу и терапии. При постановке диагноза была проведена дифференциальная диагностика между первичными тромботическими микроангиопатиями (типичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура), исключены вторичные тромботические микроангиопатии (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ANCA-ассоциированный васкулит, злокачественные новообразования, ВИЧ, злокачественная артериальная гипертензия).

Сложность диагностического поиска осложнялась наличием неполной «классической триады» данного заболевания, а именно отсутствием тромбоцитопении.

Заключение

Представленный клинический случай еще раз подтверждает сложность диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома. При постановке диагноза необходимо повышенное внимание практических врачей к индивидуальному подходу ведения каждого пациента с целью минимизирования установления ошибочного диагноза и решения вопроса о проведении дальнейшей терапии.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Атипичный гемолитико-уремический синдром у взрослых» / Научное общество нефрологов России. URL: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/ahus.pdf>
2. Козловская Н. Л., Эмирова Х. М. Патология комплемента в практике нефролога: атипичный гемолитико-уремический синдром : сборник актуальных клинических наблюдений. М. : Медиа Сфера, 2020. 152 с.
3. Козловская Н. Л., Чеботарева Н. В., Никогосова А. Д., Демьянова К. А., Варшавский В. А., Рощупкина С. В. Неполная тромботическая микроангиопатия как вариант течения атипичного гемолитико-уремического синдрома // Терапевтический архив. 2016. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nepolnaya-tromboticheskaya-mikroangiopatiya-kak-variant-techeniya-atipichnogo-gemolitiko-uremicheskogo-sindroma>.
4. Козловская Н. Л., Демьянова К. А., Кузнецов Д. В., Кучиева А. М., Боброва Л. А., Столяревич Е. С. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16, № 2. С. 280–287.
5. Riedl M., Fakhouri F., Le Quintrecl M. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches // *Semin Thromb Hemost.* 2014. Vol. 40. P. 444–464.
6. Fakhouri F., Zuber J., Fremaux-Bacchi V., Loirat C. Hemolytic uremic syndrome // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4

References

1. Clinical guidelines “Atypical hemolytic uremic syndrome in adults”. *Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii = Scientific Society of Nephrologists of Russia.* (In Russ.). Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/ahus.pdf>
2. Kozlovskaya N.L., Emirova Kh.M. *Patologiya komplekmenta v praktike nefrologa: atipichnyy gemolitiko-uremicheskiiy sindrom: sbornik aktual'nykh klinicheskikh nablyudeniy = Complement pathology in nephrologist practice: atypical hemolytic uremic syndrome: a collection of current clinical observations.* Moscow: Media Sfera, 2020:152. (In Russ.)
3. Kozlovskaya N.L., Chebotareva N.V., Nikogosova A.D., Dem'yanova K.A., Varshavskiy V.A., Roshchupkina S.V. Incomplete thrombotic microangiopathy as a variant of atypical hemolytic uremic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2016;(6). (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nepolnaya-tromboticheskaya-mikroangiopatiya-kak-variant-techeniya-atipichnogo-gemolitiko-uremicheskogo-sindroma>.
4. Kozlovskaya N.L., Dem'yanova K.A., Kuznetsov D.V., Kuchieva A.M., Bobrova L.A., Stolyarevich E.S. “Subclinical” thrombotic microangiopathy in atypical hemolytic uremic syndrome: an isolated case or a pattern? *Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis.* 2014;16(2):280–287. (In Russ.)
5. Riedl M., Fakhouri F., Le Quintrecl M. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:444–464.

6. Fakhouri F., Zuber J., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet*. 2017;390:681–696. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4

Информация об авторах / Information about the authors

Анна Альбертовна Дьячкова

кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: Dalim4@mail.ru

Anna A. Dyachkova

Candidate of medical sciences, associate professor of the sub-department of faculty therapy with a course of medical rehabilitation, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Антон Николаевич Анохин

ординатор кафедры факультетской терапии с курсом медицинской реабилитации, Медицинский институт, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68)

E-mail: anton_anox@mail.ru

Anton N. Anokhin

Resident of the sub-department of faculty therapy with a course of medical rehabilitation, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68 Bolshevistskaya street, Saransk, Russia)

Марина Алексеевна Шлыкова

заведующий нефрологическим отделением, главный внештатный специалист-эксперт по нефрологии Министерства здравоохранения Республики Мордовия, Мордовская республиканская центральная клиническая больница (Россия, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, к. 1)

E-mail: nefroshlykova@yandex.ru

Marina A. Shlykova

Head of the department of nephrology, chief freelance expert in nephrology of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia, Mordovia Republican Central Clinical Hospital (building 1, 14/5 Pobedy street, Saransk, Russia)

Ирина Сергеевна Киселева

врач-нефролог нефрологического отделения, Мордовская республиканская центральная клиническая больница (Россия, г. Саранск, ул. Победы, 14/5, к. 1)

E-mail: i.s.kiseleva1103@gmail.com

Irina S. Kiseleva

Nephrologist of the department of nephrology, Mordovia Republican Central Clinical Hospital (building 1, 14/5 Pobedy street, Saransk, Russia)

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

Поступила в редакцию / Received 01.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 15.03.2024

Принята к публикации / Accepted 30.04.2024