

Клинико-морфологические особенности поражения почек при болезни Шегрена: серия наблюдений

А.В. Скворцов¹, С.А. Давтян¹, И.П. Половиков¹, Д.В. Стариков², Н.М. Буланов¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ГБУЗ Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница 52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Скворцов А.В., Давтян С.А., Половиков И.П. и соавт. Клинико-морфологические особенности поражения почек при болезни Шегрена: серия наблюдений. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):256-266. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-256-266

Clinical and pathological features of kidney involvement in Sjogren's disease: case series

A.V. Skvortsov¹, S.A. Davtian¹, I.P. Polovikov¹, D.V. Starikov², N.M. Bulanov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Moscow Clinical Research Center «Hospital 52» of the Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Skvortsov A.V., Davtian S.A., Polovikov I.P. et al. Clinical and pathological features of kidney involvement in Sjogren's disease: case series. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):256-266. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-256-266

Резюме

Цель работы – представить серию клинических наблюдений, демонстрирующих морфологические варианты поражения почек при болезни Шегрена (БШ) и продемонстрировать значимость биопсии почки в определении тактики ведения.

Методы. Нами проведен ретроспективный анализ истории болезни и результатов биопсии почки трех пациентов, проходивших обследование в клинике им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета. Диагноз БШ был установлен согласно критериям ACR/EULAR 2016 г.

Результаты. У первой пациентки (33 года) с первичной БШ наблюдались признаки канальцевой дисфункции (рН мочи (8,0) и гипостенурия (1,007), гиперхлоремический ацидоз: рН 7,27, HCO_3^- 15,1 ммоль/л, калий 3,0 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л), снижение рСКФ до 46 мл/мин/1,73 м², формирование конкрементов (по составу карбонатит и струвит). Изменения расценены как дистальный почечный канальцевый ацидоз. По результатам биопсии почки выявлены фокальный глобальный гломерулосклероз, минимальные признаки поражения интерстиция и признаки нефрокальциноза. В отсутствие иммунологической активности БШ не было показаний для усиления иммуносупрессивной терапии. У второй пациентки (40 лет) БШ была ассоциирована с ревматоидным артритом. При обследовании рСКФ была снижена до 38 мл/мин/1,73 м², был выявлен мочевого синдром (про-

Адрес для переписки: Скворцов Алексей Вячеславович

e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Corresponding author: Alexey V. Skvortsov

e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0001-8743-5207

теинурия 0,69 г/сут, лейкоцитурия 25 кл. в поле зр., рН мочи 7,0), метаболический ацидоз (рН крови 7,24, HCO_3^- 16,1 ммоль/л). Как и в первом наблюдении лабораторные изменения соответствовали дистальному почечному канальцевому ацидозу. По результатам исследования биоптата почки подтвержден хронический тубулоинтерстициальный нефрит в сочетании с медуллярным нефрокальцинозом в отсутствие признаков повреждения клубочков. Наличие признаков поражения почек в сочетании с высокой иммунологической активностью БШ явилось показанием для усиления иммуносупрессивной терапии. У третьей пациентки (69 лет) с перекрестным синдромом (системная склеродермия + первичный билиарный холангит + БШ) при обследовании выявлено снижение рСКФ до 20 мл/мин/1,73 м², минимальный мочевого синдром: протеинурия 0,33 г/л, лейкоцитурия 5-7 кл. в поле зр., рН мочи 5,0, удельный вес 1,020. Состояние осложнилось развитием ОПП с повышением уровня креатинина с 207 до 335 мкмоль/л. При исследовании биопсии почки выявлено острое канальцевое повреждение без признаков иммунного воспаления, что позволило исключить связь почечной дисфункции с активностью БШ и избежать необоснованной иммуносупрессии.

Выводы. Представленные наблюдения демонстрируют разнообразие вариантов поражения почек при БШ. Биопсия позволяет не только верифицировать вариант поражения почек, но и определить дальнейшую лечебную тактику.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, поражение почек, биопсия почки

Abstract

Aim: To describe three cases of kidney involvement in patients with Sjögren's disease (SjD) who underwent kidney biopsy.

Methods: Medical records from three patients with SjD were analyzed. The diagnosis of SjD was established according to the 2016 ACR/EULAR criteria.

Results: The first patient (33 years old) with primary SjD presented with distal renal tubular acidosis (urine pH 8.0, urine SG 1.007; blood pH 7.27, blood HCO_3^- – 15.1 mmol/L, potassium 3.0 mmol/L, chloride 116 mmol/L), elevated serum creatinine level (127 $\mu\text{mol/L}$; eGFR by CKD-EPI 46 mL/min/1.73 m²) and nephrolithiasis (carbonate apatite and struvite). Kidney biopsy revealed focal glomerulosclerosis, minimal interstitial changes, and renal calcinosis. In the absence of immunological activity of SjD, no indications for escalating immunosuppressive therapy was identified.

The second patient (40 years old) had SjD associated with rheumatoid arthritis. Laboratory findings included serum creatinine 152 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR by CKD-EPI 38 mL/min/1.73 m²), proteinuria (0.69 g/24h), leukocyturia (25 cells/HPF), urine pH 7.0, and metabolic acidosis (blood pH 7.24, HCO_3^- 16.1 mmol/L) consistent with distal renal tubular acidosis. Kidney biopsy confirmed chronic tubulointerstitial nephritis with medullary calcinosis and no evidence of glomerular injury. Given active systemic disease, escalation of immunosuppressive therapy was initiated.

The third patient (69 years old) with an overlap syndrome (systemic sclerosis, primary biliary cholangitis, and SjD), presented an elevated serum creatinine up to 207 $\mu\text{mol/L}$ (eGFR by CKD-EPI 20 mL/min/1.73 m²), minimal urinalysis abnormalities (proteinuria 0.33 g/L, leukocyturia 5-7 cells/HPF, urine pH 5.0, SG 1.020). Serum creatinine subsequently increased to 335 $\mu\text{mol/L}$, consistent with acute kidney injury. Kidney biopsy showed acute tubular injury without inflammatory changes, excluding SjD-related renal involvement and preventing unnecessary immunosuppressive therapy.

Conclusion. The cases illustrate the heterogeneity of kidney involvement in SjD. Kidney biopsy is essential for defining the type of renal lesion and guiding appropriate therapeutic decisions.

Key words: Sjögren's disease, kidney involvement, kidney biopsy

Введение

Болезнь Шегрена (БШ) представляет собой системное иммуноопосредованное заболевание, которое в первую очередь поражает экзокринные железы и приводит к развитию так называемого «сухого синдрома». При БШ встречаются и внежелезистые проявления, например, поражение легких, кожи, суставов, почек, нервной системы и некоторые другие [1].

Стоит отметить, что широко распространенный до недавнего времени термин «синдром Шегрена»

по результатам Римского консенсуса более не рекомендован к использованию, предлагается применять термин «болезнь Шегрена» [2]. Кроме того, в случаях, когда БШ носит вторичный характер по отношению к другому системному иммуновоспалительному заболеванию, вместо термина «вторичный» рекомендовано использовать определение «ассоциированный».

Распространенность БШ согласно систематическому обзору Chen et al. составляет от 60 до 70 на 100 000 человек; а ежегодная заболеваемость – 6,92 новых случаев на 100000 человек [3]. Согласно

данным Lin et al. частота выявления хронической болезни почек при данном заболевании составляет 5,8%, а хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, развивается у 0,22% пациентов, что в 1,49 раз чаще, чем в контрольной группе пациентов без БШ [4].

Считается, что поражение почек при БШ является редким проявлением и обнаруживается у менее чем 10% пациентов [5]. Согласно данным исследования Maripuri et al. 2009 года биопсия почки при БШ выполняется всего в 0,3% случаев. Такая невысокая частота проведения биопсии по сравнению с гораздо большей распространенностью нефропатии при БШ может быть объяснена в первую очередь недостатком осведомленности врачей о показаниях к выполнению данного исследования. При морфологическом исследовании наиболее часто выявляют тубулоинтерстициальное поражение (71%), реже – поражение клубочков: иммунокомплексный (криоглобулинемический) мембранопролиферативный гломерулонефрит (8,3%) или фокальный и сегментарный гломерулосклероз (8,3%) [6]. Кроме того, поражение почек при БШ нередко манифестирует проявлениями синдрома канальцевой дисфункции, в частности почечным канальцевым ацидозом с развитием нефрокальциноза и электролитных нарушений, которые в течение длительного времени могут не получать должной интерпретации. В отечественной литературе поражению почек при БШ посвящены лишь единичные публикации с описанием клинических наблюдений [7, 8]. Авторы надеются, что представляемая серия наблюдений послужит источником дополнительной осведомленности специалистов нефрологов и ревматологов о данной проблеме.

Методы

Представленная серия наблюдений является результатом анализа ретроспективных данных пациентов с установленным диагнозом БШ, которые проходили обследование и лечение в стационаре клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Диагноз во всех случаях был установлен врачом-ревматологом в соответствии с принятыми классификационными критериями ACR/EULAR [9] на основании клинических признаков «сухого синдрома», объективизации железистого поражения при офтальмологическом и/или стоматологическом обследовании, данных лабораторных исследований (повышение уровня антинуклеарного фактора, АНФ; ревматоидного фактора, РФ; специфических антинуклеарных антител), данных морфологического исследования ткани слюнной железы. Поражение почек диагностировали при выявлении изменений в общем анализе мочи (изменение осадка, протеинурия), повышения

суточной экскреции белка с мочой, электролитных нарушений и/или снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которые нельзя было объяснить иными причинами. Во всех случаях была выполнена биопсия почки для морфологической верификации варианта поражения почек. Уровень АНФ определяли методом реакции непрямой иммунофлюоресценции с применением линии клеток HEp-2, уровень РФ и определенных антинуклеарных антител определяли при помощи иммуноферментного анализа. Стадирование хронической болезни почек проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO [10]. Для расчета СКФ использовали формулу СКД-ЕРІ [креатинин] 2021 г. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных о состоянии здоровья в научных изданиях. Текст настоящей публикации соответствует рекомендациям CARE по описанию клинических случаев и серий случаев [11].

Результаты

Далее приводим непосредственное описание клинических наблюдений.

Клинический случай 1. У пациентки М. в возрасте 33 лет в 2017 году появилась геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей и чувство сухости, «песка» в глазах. При обследовании выявлено повышение уровня иммунологических маркеров в крови (ревматоидный фактор, РФ – 89 (норма до 20) Ед/мл, антитела к SS-A (+++), к SS-B (+) антигенам), снижение слезовыделения по результатам теста Ширмера, признаки паренхиматозного сиаладенита при УЗИ больших слюнных желез. Диагностирована БШ. Назначена терапия метилпреднизолоном 4 мг/сутки в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сутки. В 2018 году по рекомендации ревматолога пациентка начала прием хлорамбуцила, но препарат был отменен в связи с выраженной лейкопенией через 6 недель. При обследовании в 2019 году впервые выявлена протеинурия до 0,4 г/сутки, повышение рН мочи, без изменения мочевого осадка, повышение уровня креатинина крови до 118 мкмоль/л, по поводу которых не было назначено дополнительного обследования, сохранялась лейкопения. Пациентка продолжала терапию в прежнем объеме.

В 2022 году у пациентки развилась почечная колика, отхождение трех конкрементов. При химическом анализе установлен комплексный состав конкрементов: карбонатит – 80%, струвит – 20%. При КТ выявлены множественные конкременты чашек обеих почек. По данным обследования в клинике им. Е.М. Тареева в октябре 2022 г. сохранялись лейкопения $2,6 \times 10^9/\text{л}$ и протеинурия 0,23 г/сут, эритроцитурия 3-4 в п/зр, стерильная лейкоцитурия 6-8 п/зр, креатинин сыворотки крови 127 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ 46 мл/мин/1,73 м²). Обращали

на себя внимание стойко щелочная рН мочи (8,0) и гипостенурия (1,007). В связи с признаками синдрома канальцевой дисфункции было выполнено исследование кислотно-щелочного и электролитного состояния сыворотки крови (КЩС), выявившее картину гиперхлоремического метаболического ацидоза с нормальным анионным интервалом (6 ммоль/л): рН 7,27, HCO_3^- 15,1 ммоль/л, калий 3,0 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л. Состояние было расценено как дистальный почечный канальцевый ацидоз. Для оценки активности воспалительного процесса и выраженности фиброза в интерстиции 11.11.2022 была выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 9 клубочков) выявлены неспецифические изменения в виде фокального глобального гломерулосклероза и незначительных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (рис. 1, а). Кроме того, отмечалась фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами, локализованная преимущественно в зонах интерстициального фиброза, а также единичные межэпителиальные лимфоциты в отдельных атрофичных канальцах (рис. 1, б, с). Определялись единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции (рис. 1, d). При имму-

нофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная гранулярная экспрессия иммуноглобулина G в интерстиции, однако при светооптическом исследовании не было выявлено признаков активного тубулоинтерстициального нефрита.

Принимая во внимание невысокую активность заболевания (ESSDAI 5), отсутствие гистологических признаков активности почечного процесса и значимой иммунологической активности заболевания (РФ, С3, С4, С-реактивный белок, IgG в пределах референсных значений), усиление иммуносупрессивной терапии в виде увеличения дозы глюкокортикоидов или присоединения цитостатика было признано нецелесообразным.

Рекомендован прием препарата лимонной кислоты, калия бикарбоната и натрия цитрата с целью коррекции метаболического ацидоза, препаратов калия для коррекции гипокалиемии, увеличение дозы гидроксихлорохина до 300 мг в сутки. С целью нефропротекции предпринималась попытка назначения лозартана, но препарат был отменен в связи с развитием артериальной гипотензии. При обследовании в динамике через 3 месяца терапии по данным лабораторных исследова-

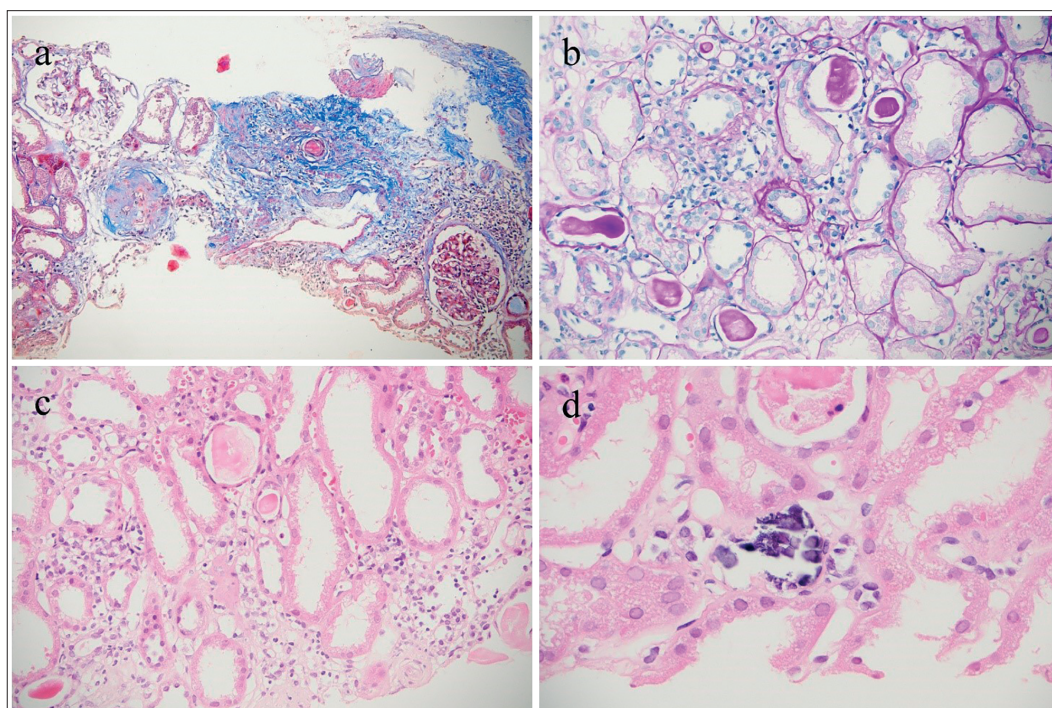


Рис. 1. Световая микроскопия: а) Фокальный глобальный гломерулосклероз, незначительный интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; окраска трихромом по Массону, x100. б) Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах интерстициального фиброза и единичные межэпителиальные лимфоциты в отдельных атрофичных канальцах; окраска PAS, x200.

с) Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами; окраска H&E, x200. д) Единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции; окраска H&E, x400.

Fig. 1. Light microscopy: а) Focal global glomerulosclerosis, mild interstitial fibrosis and tubular atrophy; Masson trichrome, x100.

б) Focal interstitial infiltration by mononuclear cells in the areas of interstitial fibrosis, with single lymphocytes within the tubular epithelium in atrophic tubules; PAS, x200.

с) Focal interstitial infiltration by mononuclear cells; hematoxylin and eosin (H&E), x200.

д) Small calcium deposits in the interstitium; H&E, x400.

ний рН мочи 6,5, протеинурия не выявлена, креатинин крови 108 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ 58 мл/мин/1,73 м²), рН крови 7,4. Терапия продолжена в прежнем объеме. При обследовании в апреле 2025 г. креатинин 104 мкмоль/л, калий 3,5 ммоль/л, рН мочи 7,0, протеинурия 0,1 г/л, лейкоцитурия 3-5 в п/зр. За время с момента инициации терапии повторных эпизодов почечной колики не было, а по данным визуализации почек образования новых конкрементов не отмечено.

Клинический случай 2. У пациентки Г. в 2024 году в возрасте 40 лет появились боли воспалительного ритма и припухание в мелких суставах кистей, общую слабость. При обследовании выявлено повышение уровня маркеров острофазового воспаления (скорости оседания эритроцитов, СОЭ и СРБ), РФ до 84,5 Ед/мл и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) до 208 (норма до 5) Ед/мл, впервые отмечено повышение уровня креатинина крови до 120 мкмоль/л, что соответствовало рСКФ по СКД-ЕРІ 51 мл/мин/1,73 м². При выполнении рентгенографии кистей выявлены единичные краевые эрозии, околосуставной остеопороз. Был диагностирован ревматоидный артрит средней активности, назначена терапия метотрексатом в дозе 15 мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой. В динамике через 6 месяцев достигнуто практически полное разрешение суставного синдрома. Однако по данным лабораторных исследований сохранялось повышение СОЭ до 64 мм/ч при нормальном уровне СРБ – 4,33 мг/л. Кроме того обращало на себя внимание повышение уровня АНФ до 1:2560, а также уровня антител к SS-A и SS-B антигенам. При повторном целенаправленном уточнении жалоб удалось выяснить, что пациентку на протяжении нескольких лет беспокоит сухость во рту. В связи с выявлением характерного профиля антинуклеарных антител и наличием субъективных признаков сухого синдрома была заподозрена БШ. В тот же период в течение двух месяцев выявлено нарастание уровня креатинина сыворотки со 122 до 174 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ 34 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитурия 40-50 кл/мкл без признаков инфекции мочевых путей, снижение удельного веса мочи до 1,010. Состояние было расценено как проявление нефротоксичности метотрексата в виде острого повреждения почек на фоне предшествующей хронической болезни почек, препарат был отменён по рекомендации нефролога. Однако в дальнейшем ввиду сохранявшихся изменений в общем анализе мочи, был заподозрен тубулоинтерстициальный нефрит. Пациентка была госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева для уточнения диагноза и подбора оптимальной терапии в январе 2025 года. По данным обследования в клинике, на фоне отмены базисной терапии метотрексатом отмечен рецидив ревматоидного артрита, суставной синдром был представлен артритами мелких суставов кистей, длительной

утренней скованностью движений в пораженных суставах. По результатам офтальмологического обследования подтвержден синдром сухого глаза: тест Ширмера OD 0-1 (норма 15 и более) мм, OS 3-4 мм. Был верифицирован диагноз БШ, ассоциированной с ревматоидным артритом. При обследовании отмечено повышение СОЭ до 33 мм/ч и уровня СРБ 14,7 мг/л, сохранялось значительное повышение уровней РФ и АЦЦП. Концентрация креатинина составляла 152 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ 38 мл/мин/1,73 м²), кроме того, была выявлена поликлональная гипергаммаглобулинемия (иммуноглобулин А 5,97 г/л, иммуноглобулин М 0,84 г/л, иммуноглобулин G 39,4 г/л), были впервые обнаружены криоглобулины в сыворотке крови, однако уровни С3 и С4 компонентов комплемента сохранялись в пределах референсных значений. Сохранялся мочевого синдром, представленный протеинурией 0,2 г/л (суточная протеинурия 0,69 г) и лейкоцитурией 25 кл. в поле зр., селективная канальцевая дисфункция в виде повышения рН мочи до 7,0, при нормальной экскреции и нормальном уровне электролитов крови (калий 4,1 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л). В связи с выявлением алкалурии выполнено исследование КЩС крови, по результатам которого обнаружен метаболический ацидоз (рН 7,24 при нормальном уровне НСО₃ – 16,1 ммоль/л), что позволило подтвердить дистальный почечный канальцевый ацидоз. При выполнении компьютерной томографии обнаружена выраженная кальцификация почечных сосочков обеих почек. Состояние было расценено как хронический тубулоинтерстициальный нефрит в рамках БШ. Для уточнения профиля поражения почек, а также оценки выраженности активности воспаления и выраженности фиброза в феврале 2025 г. выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый и мозговой слои ткани почки, 10 клубочков) выявлена мультифокальная преимущественно плазмноклеточная инфильтрация интерстиция (более выраженная в мозговом слое) (рис. 2, а), а также мультифокальный слабовыраженный лимфоцитарный тубулит (рис. 2, б). Обращали на себя внимание крупные депозиты солей кальция, локализующиеся в просвете канальцев и интерстиции мозгового слоя (рис. 2, с). Проявления хронизации патологического процесса в виде умеренных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Гломерулярный аппарат выглядел интактным (рис. 2, д). При иммунофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена ядерная экспрессия политипного IgG в тубулярном эпителии (т.н. «тканевой» АНФ) (рис. 3). При выполнении иммуногистохимического типирования интерстициального инфильтрата был подтвержден его преимущественно плазмноклеточный характер: плазматические клетки, экспрессирующие CD 138 составляли около 70% клеток в составе инфильтрата в пределах исследуемого материала

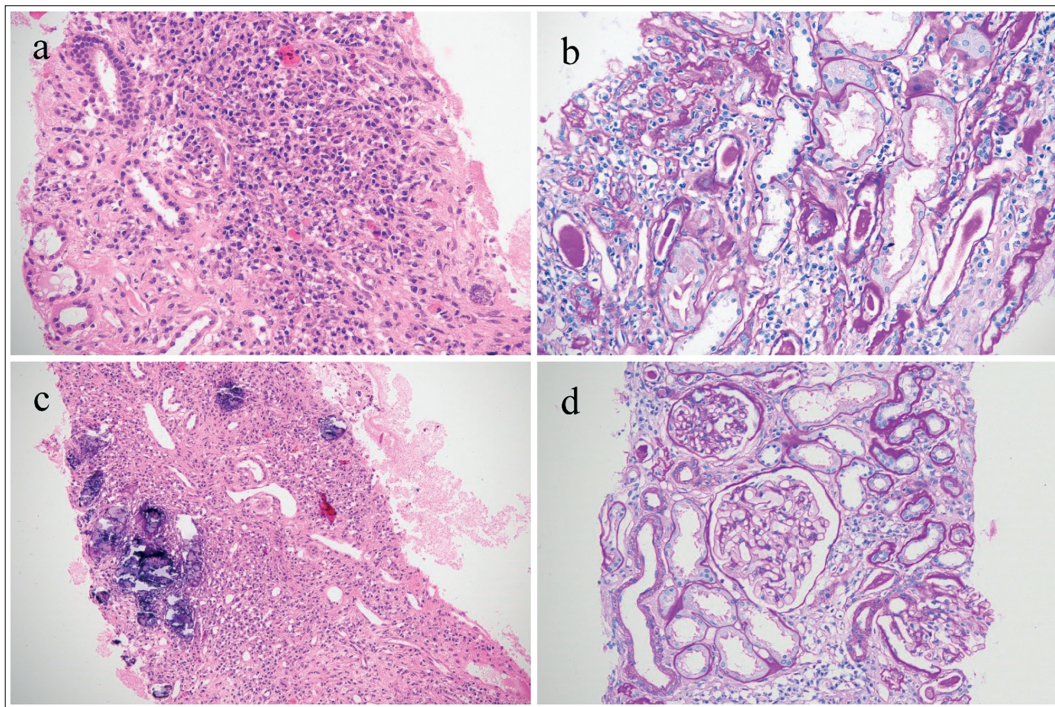


Рис. 2. Световая микроскопия: а) Плазмноклеточная инфильтрация интерстиция мозгового слоя; окраска Н&Е, x200. б) Инфильтрация интерстиция мононуклеарами с лимфоцитарным тубулитом; окраска Н&Е, x200. в) Депозиты солей кальция в интерстиции мозгового слоя; окраска Н&Е, x100. д) Интактный гломерулярный аппарат; окраска PAS, x100.

Fig. 2. Light microscopy: а) Interstitial plasma cell infiltration of the medulla; H&E, x200. б) Mononuclear interstitial infiltration with lymphocytic tubulitis; H&E, x200. в) Calcium deposits in the interstitium of the medulla; H&E, x100. д) Preserved glomeruli; PAS, x100.

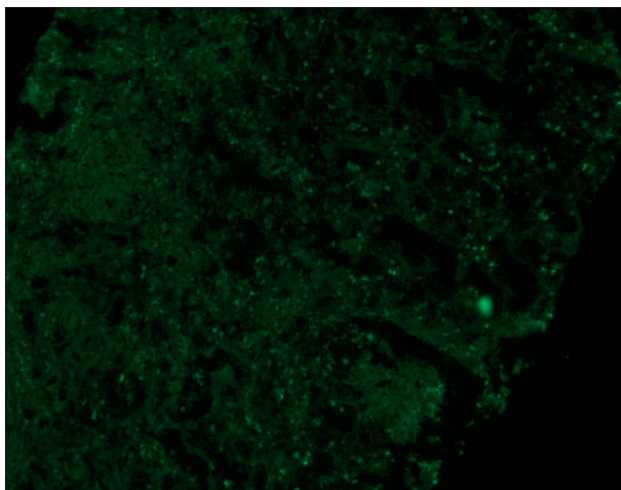


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование: ядерное свечение IgG («тканевой» АНФ); ИФ на свежемороженых срезах, x100.

Fig. 3. Immunofluorescence (IF): nuclear staining of IgG (tissue ANA); IF on frozen sections, x100.

(рис. 4, а), значительно меньше были представлены Т- и В-лимфоциты, экспрессирующие CD 3 (около 20%) и CD 20 (около 10%) соответственно. Реакция с антителами к IgG4 была негативной (рис. 4, б). Таким образом, имели место хронический тубулоинтерстициальный нефрит в сочетании с медуллярным нефрокальцинозом.

На основании клинико-лабораторных и патоморфологических данных был установлен диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием дистального почечного канальцевого ацидоза в рамках БШ, ассоциированной с ревматоидным артритом.

По совокупности средней тяжести поражения почек (тубулоинтерстициальное поражение со снижением рСКФ менее 60 мл/мин) и наличием криоглобулинемии с выраженной гипергаммаглобулинемией констатирована средняя активность БШ (ESSDAI 12). Лечение было скорректировано. Для контроля активности ревматоидного артрита была возобновлена базисная противоревматическая терапия препаратом лефлуномид 20 мг/сут. С целью коррекции метаболического ацидоза рекомендован прием препарата лимонной кислоты, калия бикарбоната и натрия цитрата под контролем pH мочи и крови. В качестве меры профилактики прогрессирования ХБП назначен лозартан. Кроме того, в связи активностью и высоким риском прогрессирования БШ было рекомендовано инициировать терапию ритуксимабом.

Клинический случай 3. У пациентки Т. в возрасте 55 лет (2010 год) впервые развился феномен Рейно. Без дополнительного обследования было назначено лечение вазодилататорами. Тогда же появилось ощущение сухости в полости рта, при стоматологиче-

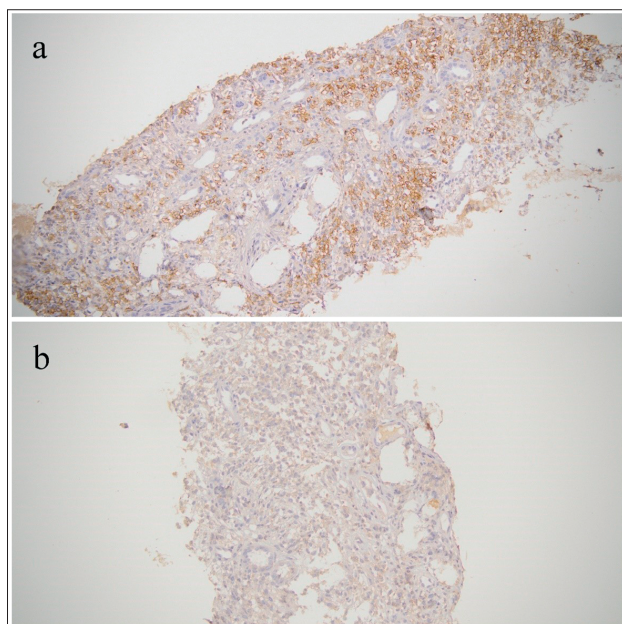


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование:

- a)** Преобладание CD 138 (+) плазматических клеток в составе интерстициального инфильтрата; ИГХ на парафиновых срезах, иммунопероксидазный метод, $\times 100$.
b) Негативная реакция с антителами к IgG4; ИГХ на парафиновых срезах, иммунопероксидазный метод, $\times 100$.

Fig. 4. Immunohistochemistry:

- a)** Predominance of CD138-positive plasma cells in the interstitial infiltrate; immunohistochemistry on paraffin-embedded sections, immunoperoxidase (peroxidase-antiperoxidase) method, $\times 100$.
b) Negative staining for IgG4; immunohistochemistry on paraffin-embedded sections, immunoperoxidase method, $\times 100$.

ском обследовании выявлен зубной кариес. Со слов пациентки (медицинская документация не сохранилась) известно, что в течение длительного времени персистировало повышение СОЭ (точные значения не известны) и анемия (минимальный уровень гемоглобина – 68 г/л), резистентная к терапии пероральными препаратами железа. В 2015 году при рутинном профилактическом обследовании обнаружено повышение уровня «печеночных тестов» в крови (точные значения и конкретные показатели не известны), маркеры вирусных гепатитов были отрицательные. Был диагностирован хронический гепатит без уточнения этиологии, специфическое лечение не проводили. В апреле 2023 года у пациентки возникли выраженная слабость и неоднократный черный стул. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии выявлено кровотечение из варикозно расширенных вен нижней трети пищевода. По данным эластографии печени степень фиброза соответствовала F4 по шкале METAVIR, что соответствует циррозу печени. В декабре 2023 года выявлена трехростковая цитопения (гемоглобин 103 г/л, эритроциты 3,35 млн/мкл, лейкоциты 1,92 тыс/мкл, тромбоциты 98 тыс/мкл). Тогда же впервые отмечено повышение уровня креатинина до 126 мкмоль/л (рСКФ

по СКД-ЕРІ 38 мл/мин/1,73 м²). При выполнении иммуноблота антинуклеарных антител выявлены антитела к СЕНР А (+++), СЕНР В (++) и SSA/Ro (+), кроме того, выявлены антитела к АМА-M2 (++) и M2-3E (+++). Установлен диагноз: первичный билиарный холангит с формированием цирроза печени и вероятная системная склеродермия. Проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой, иммуносупрессивная терапия не была назначена. Повторно пациентка была обследована в феврале 2024 года. Отмечался отечно-асцитический синдром умеренной выраженности. Сохранялись цитопения (гемоглобин 100 г/л, эритроциты 3,17 млн/мкл, лейкоциты 1,8 тыс/мкл, тромбоциты 88 тыс/мкл), повышение СОЭ – 23 мм/ч. «Печеночные» трансаминазы (АСТ, АЛТ) сохранялись в пределах референсных значений, но персистировало повышение активности щелочной фосфатазы до 235 Ед/л. Сохранялось стойкое снижение азотовыделительной функции почек: креатинин 123 мкмоль/л (рСКФ по СКД-ЕРІ 41 мл/мин/1,73 м²). Кроме того, выявлен мочево́й синдром, представленный эритроцитурией до 10 клеток в поле зрения, лейкоцитурией до 100 клеток в поле зрения при отсутствии протеинурии. Выполнено количественное определение уровня антинуклеарных антител: анти-SS-A 4,4 МЕ/мл (норма), анти-SS-B 3,0 МЕ/мл (норма), антицентромерные антитела более 200 МЕ/мл, АМА-M2 более 200 МЕ/мл. При капилляроскопии был описан поздний неактивный склеродермический тип изменений. По результатам выполнения сиалографии выявлены признаки воспаления протока слюнной железы (сиалодохит) и паренхиматозного паротита, что согласовывалось с данными УЗИ слюнных желез. Проба Ширмера – 4 мм ОУ. Таким образом, по результатам более детального обследования у пациентки были выявлены признаки системной склеродермии, БШ и первичного билиарного холангита с исходом в цирроз печени. Назначена местная терапия сухого синдрома, лечение, направленное на компенсацию цирроза печени (урсодезоксихолевая кислота, спиринолактон, фуросемид, карведилол, лактулоза). От назначения иммуносупрессивной терапии было принято решение воздержаться в связи с цитопенией, циррозом печени и варикозным расширением вен пищевода. Выявленное повышение уровня креатинина и мочево́й синдром рассматривали как проявление вероятного поражения почек в рамках БШ, однако не было предпринято каких-либо дополнительных мер для уточнения состояния. Лечение, направленное на сохранение функции почек, не проводили.

В октябре 2024 года пациентка впервые была осмотрена нефрологом. Была рекомендована госпитализация в клинику им. Е.М. Тареева для уточнения причины поражения почек и соответствующей коррекции терапии. По данным обследования сохранялась трехростковая цитопения, выявлена

гиперкалиемия до 6,6 ммоль/л (при нормальном уровне натрия – 141 ммоль/л) и повышение уровня креатинина до 207 мкмоль/л (pСКФ по СКД-EP1 20 мл/мин/1,73 м²), минимальный мочевого синдром: протеинурия 0,33 г/л, лейкоцитурия 5-7 клеток в поле зрения, без эритроцитурии, рН – 5,0, удельный вес – 1,020. Не было выявлено снижения компонентов комплемента С3 или С4, криоглобулинемии, высокой воспалительной активности (СОЭ 39-25 мм/ч, СРБ 7,4 мг/л). Гиперкалиемия была трактована как побочный эффект терапии спиронолактоном. При отмене препарата отмечена снижение уровня калия до 4,4 ммоль/л. Стремительно, в течение нескольких дней прогрессировало нарушение фильтрационной функции (креатинин составлял максимально 335 мкмоль/л), что соответствовало критериям острого повреждения почек, в отсутствие типичных для болезни Шегрена канальцевых нарушений (рН мочи 6,0, удельный вес 1,020, нормальные уровни суточной экскреции электролитов с мочой).

Для уточнения генеза повреждения почек 14.10.2024 выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 12 клубочков) отмечалось диффузное острое повреждение тубулярного эпителия, а также неспецифические проявления хронизации в виде глобального гломерулосклероза (7/12), выраженного артериосклероза/незначительного артериолосклероза и незначительных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. При иммунофлуоресцентном исследовании на свежемороженых срезах со стандартной панелью антител не было выявлено диагностической экспрессии исследуемых иммунореактантов.

Сочетание клинико-anamnestических данных (быстрое нарастание уровня креатинина без выраженного мочевого синдрома и канальцевой дисфункции) и результатов биопсии почки позволило диагностировать у пациентки развитие острого канальцевого повреждения, клинически эквивалентного неолитическому острому повреждению почек на фоне хронической болезни почек (ОПП на ХБП). Поражение почек, вероятно, имело сложный генез, в том числе нельзя было исключить нефротоксичность лекарственных препаратов, вклад сосудистых нарушений, ассоциированных с системной склеродермией. Следует особенно отметить, что иммунные механизмы повреждения были достоверно исключены по результатам биопсии. В связи с отсутствием достоверной причинно-следственной связи между БШ и поражением почек у данной пациентки, а также с низкой активностью БШ (ESSDAI 2) было принято решение воздержаться от назначения иммуносупрессивной терапии. После отмены фуросемида, в отсутствие специфического лечения, в динамике в течение недели отмечена тенденция к снижению уровня сывороточного креатинина до 222 мкмоль/л.

Обсуждение

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует разнообразие вариантов поражения почек при БШ. У описанных нами пациенток были выявлены как характерный для БШ тубулоинтерстициальный нефрит с преобладанием явлений канальцевой дисфункции, так и острое повреждение почек, не связанное патогенетически с активностью основного заболевания. Первое и второе наблюдения демонстрируют объективные трудности, связанные с диагностикой и оценкой активности тубулоинтерстициального повреждения при БШ, требующие от лечащего врача, нефролога или ревматолога, не только настороженности, но и понимания патофизиологической взаимосвязи обменных нарушений и клинических проявлений заболевания. В обоих случаях биопсия почки позволила верифицировать генез поражения почек и оптимизировать лечение пациентов, в том числе направленное на коррекцию нарушений электролитного и кислотно-основного равновесия. Более того, в первом наблюдении отсутствие гистологических признаков активности тубулоинтерстициального нефрита позволило воздержаться от необоснованного усиления иммуносупрессивной терапии, которое, с одной стороны, могло не принести существенной пользы, а с другой – привести к накоплению тяжелых нежелательных явлений. Во втором наблюдении обнаружение иммуноопосредованного тубулоинтерстициального воспаления являлось показанием для модификации иммуносупрессивной терапии. Третье наблюдение также представляет собой пример диагностически сложной ситуации, при которой выполнение биопсии почки позволило исключить поражение почек в рамках БШ и избежать необоснованного усиления иммуносупрессивной терапии без достаточных к тому показаний, а следовательно, и сопряженных нежелательных явлений такой терапии. Во втором наблюдении, напротив, выявленные при морфологическом исследовании ткани почки изменения стали одним из аргументов для эскалации иммуносупрессивной терапии. Данные по клинико-лабораторным и морфологическим проявлениям поражения почек во всех трех случаях суммированы в таблице 1.

БШ, как упоминалось ранее, может носить характер самостоятельного заболевания или иметь ассоциацию с другими системными заболеваниями соединительной ткани и некоторыми другими состояниями аутоиммунной природы, что обуславливает как разнообразие клинических проявлений, так и различия вариантов поражения почек. Заболевания, наиболее часто ассоциированные с развитием БШ, а также те состояния, которые могут выступать ее имитаторами и должны быть исключены при установлении диагноза, суммированы в таблице 2 [12]. При БШ, ассоциированной с другими системными заболеваниями, вариант поражения почек в части

Таблица 1 | Table 1

Клинико-лабораторные и морфологические проявления поражения почек
Clinical, laboratory, and morphological findings of kidney involvement

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Протеинурия, г/сут	0,23	0,69	0,33
Осадок мочи	Эритроциты 3-4 в п/зр, лейкоциты 6-8 в п/зр	Лейкоциты 25 в п/зр	Лейкоциты 5-7 в п/зр
рН мочи	8,0	7,0	5,0
Относительная плотность	1,007	1,010	1,020
Креатинин, мкмоль/л	127	152	207
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	46	38	20
Калий, ммоль/л	3,0	4,1	6,6
КЩС крови	рН 7,27, HCO ₃ ⁻ =15,1 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л	рН 7,24, HCO ₃ ⁻ =16,1 ммоль/л	-
Глобальный гломерулосклероз	5/9	1/10	7/12
Выраженность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии	15-20%	30-40%	10-20%
Инфильтрация интерстиция	Инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза, без тубулита	Мультифокальная лимфоплазмозитарная инфильтрация интерстиция	Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза
Депозиты солей кальция	Единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции коркового слоя ткани почки	Крупные депозиты солей кальция в интерстиции мозгового слоя тканя почки	Отсутствуют
Иммунофлуоресценция	IgG – мелкогранулярное свечение в интерстиции +	IgG, kappa-LC, lambda-LC – «тканевой» АНФ +	IgG, IgM, IgA, C3c, C1q, kappa-LC, lambda-LC, fibrinogen – негативно

случаев определяется механизмами, обусловленными основным заболеванием, реже, как в описанных нами наблюдениях, самой БШ [13]. Так при сочетании БШ с системной красной волчанкой чаще наблюдается волчаночный нефрит, при антифосфолипидном синдроме (АФС) – АФС-нефропатия, при ревматоидном артрите может развиваться иммунокомплексный гломерулонефрит или поражение в рамках АА-амилоидоза.

По данным литературы, наиболее частыми вариантами поражения почек при первичной БШ являются тубулоинтерстициальный нефрит и пролиферативный гломерулонефрит с формированием гломерулосклероза [14]. К сожалению, даже по данным крупных наблюдательных исследований, частота выполнения биопсии почки при БШ остается низкой, что, безусловно, требует критической оценки. Так по ранее опубликованным данным нашей клиники выполнение биопсии почки у пациентов ревматологического отделения позволило более чем в 20% случаев пересмотреть не только предполагаемый на основании клинических данных профиль поражения, но и диагноз основного заболевания на основании патоморфологического заключения [15].

Помимо морфологического исследования ткани почки существенное значение в диагностике заболевания и определении оптимальной тактики ведения имеет лабораторное обследование, направленное

Таблица 2 | Table 2

Состояния, ассоциированные с развитием болезни Шегрена, и имитаторы, требующие проведения дифференциальной диагностики

Conditions associated with Sjogren's disease and its mimics that should be excluded before diagnosis

Ассоциированные заболевания	Состояния, требующие исключения
Ревматоидный артрит	Лучевая терапия на область головы и шеи
Системная красная волчанка	Амилоидоз
Системная склеродермия	Болезнь трансплантат против хозяина
Полимиозит/дерматомиозит	IgG4-ассоциированное заболевание
Смешанное заболевание соединительной ткани	Саркоидоз
Криоглобулинемия	Неходжкинская лимфома
Узелковый полиартериит	Нежелательные лекарственные реакции
Первичный билиарный холангит	Тревожное и депрессивное расстройство
Аутоиммунный гепатит	ВИЧ-инфекция
Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)	
Синдром Гийена-Барре	
Целиакия	
Хроническая инфекция вирусом гепатита С	

на верификацию синдрома канальцевой дисфункции, клинические проявления которой, такие как нефролитиаз или гипокалиемия, в течение длительного времени могут не получать должной интерпретации. В связи с этим у пациентов с БШ и признаками поражения почек, такими как конкременты в почках, снижение СКФ, умеренная протеинурия, лейкоцитурия, электролитные нарушения, повышение рН мочи, которые не могут быть объяснены другими причинами, в план обследования следует включать исследование КЩС и экскреции электролитов с мочой, а также консультацию нефролога. Более того, у существенной доли пациентов с тубулоинтерстициальным поражением при БШ на первый план в лечении должна выходить именно коррекция кислотно-основных и электролитных нарушений.

В настоящее время существенный интерес представляют попытки определения потенциальных факторов риска поражения почек при БШ. Так Duan et al. показали, что старший возраст и антитела к SSA были ассоциированы с поражением почек со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при БШ [16]. Hong et al. по результатам проведенного мета-анализа выявили ассоциацию поражения почек с наличием антител к SSB, обратная ассоциация была доказана для поражения почек и артралгии [17]. У третьей из описанных нами пациенток не наблюдалось повышения уровня антител ни к SSA, ни к SSB антигенам. У второй отмечался суставной синдром, обусловленный основным заболеванием – ревмато-

идным артритом. Таким образом, полученные в когортных исследованиях ассоциации не в полной мере могут быть применены в реальной клинической практике. Вероятно, крупные исследования смогут обеспечить более четкое понимание, какие факторы действительно следует принимать во внимание при оценке риска поражения почек при БШ.

Работы некоторых авторов демонстрируют сравнительно благоприятный прогноз поражения почек у пациентов с БШ [4]. С такой позицией можно согласиться лишь отчасти. Действительно, при БШ реже, в сравнении с некоторыми другими ревматическими заболеваниями, наблюдается развитие быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Однако у всех описанных нами пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина крови и снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², что, безусловно, следует интерпретировать как клинически значимое повреждение. С другой стороны, ни у одного из наших пациентов не было отмечено значимого прогрессирования хронической болезни почек.

Выводы

Описанная серия клинических наблюдений демонстрирует важность тщательного обследования пациентов, в том числе выполнения биопсии почки, и интерпретации клинико-лабораторных данных при выявлении даже умеренных признаков поражения почек при БШ.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

БНМ – разработка концепции и общее руководство, редактирование текста рукописи. САВ, ДСА, ПИП – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, подготовка обзора литературы, составление и редактирование текста рукописи. СДВ – морфологическое исследование, подготовка иллюстраций.

Author's contribution:

BNM – general concept and overall coordination, data analysis and interpretation, literature review, editing the manuscript. SAV, DSA, PIP – concept discussion, data analysis and interpretation, SDV – kidney pathology processing and interpretation, illustrations preparation.

Информация об авторах:

Скворцов Алексей Вячеславович – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-8743-5207>, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Давтян Сюзанна Артуровна – студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0000-3501-6465>, e-mail: syudavtyann@gmail.com

Половиков Иван Павлович – студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3129-9397>, e-mail: polovikov_i_p@staff.sechenov.ru

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение ГБУЗ МКНИЦ “Больница 52” Департамента здравоохранения г. Москвы» <https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Author's information:

Skvortsov Alexey V., <https://orcid.org/0000-0001-8743-5207>, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Davtian Siuzanna, <https://orcid.org/0009-0000-3501-6465>, e-mail: syudavtyann@gmail.com

Polovikov Ivan Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-3129-9397>, e-mail: polovikov_i_p@staff.sechenov.ru

Starikov Dmitry Valerjevich, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Bulanov Nikolay Mikhailovich, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Список литературы

1. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):839-44. DOI: 10.1093/rheumatology/ket427.
2. Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerón MDP, et al. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2025 Jul;21(7):426-437. DOI: 10.1038/s41584-025-01268-z.
3. Chen A, Lax SJ, Grainge MJ, et al. Prevalence, incidence, and mortality of Raynaud's phenomenon, Sjögren's syndrome and scleroderma: an umbrella review of systematic reviews. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;8(3):rkae086. DOI:10.1093/rap/rkae086.
4. Lin CY, Wu CH, Chen HA, et al. Long-term renal prognosis among patients with primary Sjögren's syndrome and renal involvement: A nationwide matched cohort study. *J Autoimmun*. 2020 Sep;113:102483. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102483.
5. Ayegebusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):63-80. DOI:10.1007/s40744-020-00264-x
6. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1423-1431. DOI:10.2215/CJN.00980209
7. А.В. Ивануцкий, Т.Н. Краснова, Т.Н. Лопаткина, М.Д. Романова. Почечные маски болезни Шегрена. Клиническая нефрология. 2010;3:68-71. [Ivanitskii L.V., Krasnova T.N., Lopatkina T.N., Romanova M.D. Renal masks of Sjogren disease. *Clinical nephrology*. 2010;3:68-71.] (In Russian)
8. Коган М.Ю., Воробьева О.А. Малоиммунный полунный гломерулонефрит как осложнение первичного синдрома Шегрена. Нефрология и диализ. 2009;11(1):53-56. [Kagan M.I., Vorobyeva O.A. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicating Sjögren's syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2009;11(1):53-56] (In Russian)
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210571
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. DOI:10.1016/j.kint.2023.10.018
11. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache*. 2013;53(10):1541-1547. DOI:10.1111/head.12246
12. Kang JH, Lin HC. Comorbidities in patients with primary Sjogren's syndrome: a registry-based case-control study. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1188-1194. DOI:10.3899/jrheum.090942
13. Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. *BMC Med*. 2013;11:95. Published 2013 Apr 4. DOI:10.1186/1741-7015-11-95
14. Kidder D, Rutherford E, Kipgen D, et al. Kidney biopsy findings in primary Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1363-9. DOI: 10.1093/ndt/gfv042.
15. Коханчук В.А., Скворцов А.В., Шеголева Е.М. и соавт. Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2022;94(6):763-768. [Kokhanchuk V.A., Skvortsov A.V., Shegoleva E.M., et al. Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(6):763-768] DOI: 10.28996/2618-9801-2023-4-527-540 (In Russian)
16. Duan N, Li Z, Fan Y, Jiang Y, Li H. Related factors of renal injury in primary Sjögren's syndrome. *Immun Ageing*. 2023 Sep 21;20(1):48. DOI: 10.1186/s12979-023-00375-3.
17. Hong R, Xu D, Hsieh E, et al. Factors Associated With Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 26;7:614482. DOI: 10.3389/fmed.2020.614482.

Дата получения статьи: 12.02.2026

Дата принятия к печати: 06.04.2026

Submitted: 12.02.2026

Accepted: 06.04.2026