

Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни

Е.Е. Варламов, А.И. Асманов, А.Н. Пампура

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Surgical correction of nasal cavity pathology in children with allergic rhinitis: quality of life

E.E. Varlamov, A.I. Asmanov, A.N. Pampura

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Введение. Аллергический ринит – одно из самых распространенных заболеваний. Сопутствующая патология при аллергическом рините не всегда вовремя распознается, что снижает эффективность терапии и ухудшает качество жизни пациента. **Цель исследования.** Оценка качества жизни и эффективности хирургического лечения у детей с различными заболеваниями ЛОР-органов на фоне аллергического ринита.

Характеристика детей и методы исследования. В интервенционную группу были включены 169 детей с аллергическим ринитом и сопутствующей патологией лор-органов в возрасте от 6 до 17 лет, средний возраст (медиана, верхний и нижний квартили) 12 [9,0; 14,0] лет. Всем пациентам проведено оперативное вмешательство с применением эндоскопического эндоназального доступа. Оценку качества жизни выполняли с применением опросника до и через 1 мес после оперативного лечения. Эффективность лечения оценивали на основании изменения качества жизни в баллах (6 баллов – максимальное снижение качества жизни; 0 баллов – отсутствие снижения качества жизни).

Результаты. Средняя оценка качества жизни пациентов изначально составила 4 [3; 5] балла. Через 1 мес после оперативного лечения данный показатель снизился до 2 [1; 2] баллов, т.е. выявлено достоверное снижение качества жизни ($p=0,0000001$). Процентное изменение показателя качества жизни составило 60 [50; 67], что было достоверно выше, чем в группе контроля, включавшей 41 ребенка ($p=0,0000001$). Установлены достоверная положительная корреляция между уровнем общего IgE ($R=0,4$; $p=0,0000001$), концентрацией специфических IgE ($R=0,5$; $p=0,0000001$) и снижением качества жизни до операции, а также отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и степенью изменения качества жизни ($R= -0,2$; $p=0,02$).

Заключение. Сочетание аллергического ринита с неаллергической патологией лор-органов служит показанием к оперативному лечению. Концентрация в сыворотке крови общего IgE и специфических IgE наряду с результатами опросника служит дополнительным критерием оценки качества жизни пациентов. При этом у больных с высоким уровнем общего IgE высока вероятность недостаточной эффективности оперативного лечения.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, бронхиальная астма, общий IgE, специфические IgE, качество жизни, хирургическое лечение.

Для цитирования: Варламов Е.Е., Асманов А.И., Пампура А.Н. Хирургическая коррекция патологии полости носа у детей с аллергическим ринитом: влияние на качество жизни. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(4): 117–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-117-121

Introduction. Allergic rhinitis is one of the most common diseases. It is difficult to recognize concomitant pathology of allergic rhinitis on time, this fact reduces the effectiveness of therapy and affects the patient's quality of life.

Objective. To assess the quality of life and effectiveness of surgical treatment of children with various diseases of the ENT organs in combination with allergic rhinitis.

Children characteristics and research methods. The intervention group included 169 children with allergic rhinitis and concomitant pathology of ENT organs aged from 6 to 17 years, the average age (median, upper and lower quartiles) 12 [9,0; 14,0] years. All patients underwent endoscopic endonasal surgical treatment. Quality of life was assessed using the questionnaire before and in 1 month after surgical treatment. The effectiveness of treatment was based on the changes in the quality of life in points (6 points – the maximum decrease in the quality of life; 0 points – no decrease in the quality of life).

Results. Initially the average quality of life was 4 [3; 5] points. In a month after surgery this indicator decreased to 2 [1; 2] points, i.e. we observed a significant decrease in the quality of life ($p=0,0000001$). The percentage change in the quality of life indicator was 60 [50; 67], which was significantly higher than in the control group (41 children) ($p=0,0000001$). The authors revealed a significant positive correlation between the level of total IgE ($R=0,4$; $p=0,0000001$), the concentration of specific IgE ($R=0,5$; $p=0,0000001$) and a decrease in the quality of life before surgery, as well as a negative correlation between the level of total IgE and the degree of change in quality of life ($R= -0,2$; $p=0,02$).

Conclusion. The combination of allergic rhinitis with non-allergic pathology of ENT organs is an indication for surgical treatment. The concentration of total IgE and specific IgE, along with questionnaires is an additional criterion for assessing the quality of life. At the same time, patients with high concentrations of total IgE are likely to have insufficient effectiveness of surgical treatment.

Key words: children, allergic rhinitis, bronchial asthma, total IgE, specific IgE, quality of life, surgical treatment.

For citation: Varlamov E.E., Asmanov A.I., Pampura A.N. Surgical correction of nasal cavity pathology in children with allergic rhinitis: quality of life. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2020; 65:(4): 117–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-117-121

Аллергический ринит – одно из самых распространенных заболеваний: так, в США достигает 14%, в странах латинской Америки – 7%, в азиатских стра-

нах Тихоокеанского региона – 9% [1]. Аллергический ринит не связан с тяжелой заболеваемостью и смертностью. Вместе с тем ежегодные прямые медицин-

ские расходы на это заболевание существенны, а косвенные расходы, обусловленные потерей производительности труда, больше, чем при бронхиальной астме [2]. Это связано прежде всего с ухудшением качества жизни пациентов — нарушением сна, дневной сонливостью и усталостью, раздражительностью, снижением способности к обучению [3]. Степень снижения качества жизни у больных аллергическим ринитом может быть выше, чем при сахарном диабете и артериальной гипертензии [4].

В основе снижения качества жизни при аллергическом рините лежит нарушение проходимости носовых ходов за счет отека слизистой оболочки. Дополнительным фактором назальной обструкции может быть сопутствующая лор-патология — искривление носовой перегородки, гипертрофия аденоидов, хронический полипозный синусит, гипертрофия нижней носовой раковины. Сопутствующая патология не всегда вовремя распознается, что значительно снижает эффективность топической терапии и ухудшает качество жизни пациента. В такой ситуации для успешного достижения ремиссии заболевания необходимо сочетание консервативных и хирургических методов лечения. Логично предположить, что хирургическое лечение также будет влиять и на качество жизни. Вместе с тем данных о влиянии на качество жизни хирургического лечения неаллергической лор-патологии недостаточно.

Изложенное обосновало цель исследования: оценить качество жизни и эффективность хирургического лечения у детей с различными заболеваниями лор-органов на фоне аллергического ринита.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 210 детей в возрасте от 4 до 17 лет, средний возраст (медиана, верхний и нижний квартили) 12 [9,0; 14,0] лет, наблюдавшихся в 2018–2019 гг. в отделении оториноларингологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

Критериями включения пациентов в исследование были:

— диагноз «интермиттирующий или персистирующий аллергический ринит», подтвержденный результатами аллергологического обследования, или сочетание аллергического ринита и бронхиальной

астмы (бронхиальная астма, атопическая форма, легкой и средней тяжести, в фазе ремиссии);

— искривление перегородки носа с выраженным нарушением функций полости носа, в том числе необратимо препятствующего нормальному носовому дыханию;

— стойкая гипертрофия нижних носовых раковин с обструкцией общего носового хода;

— хронический полипозный риносинусит с изолированным поражением одной или нескольких пазух;

— гипертрофия глоточной миндалины III степени с выраженной стойкой назальной обструкцией и обструктивным апноэ во сне в течение не менее 6 мес;

— адекватность и способность пациентов выполнять указания врача.

Критерии исключения:

— острые респираторные вирусные инфекции;

— обострение аллергического ринита или бронхиальной астмы, сезон пыления этиологически значимых аллергенов;

— прием лекарственных препаратов, влияющих на результаты исследований;

— тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации;

— некомплаентность пациента.

Диагноз аллергического ринита устанавливали в соответствии с российскими федеральными клиническими рекомендациями.

Для выявления сенсibilизации у всех пациентов определяли концентрацию в сыворотке крови специфических IgE к основным 4 группам ингаляционных аллергенов: домашней пыли, плесневым грибам, эпидермису животных, пыльце анемофильных растений. Результат считали положительным при концентрации специфических IgE >0,35 МЕ/мл.

Интервенционную группу составили 169 детей из включенных в исследование, средний возраст 12 [9,0; 14,0] лет. Всем этим детям проведено оперативное вмешательство с применением эндоскопического эндоназального или орофарингеального доступа. Предоперационное обследование включало следующее:

— осмотр ЛОР-врачом (выявление сочетанных деформаций наружного носа с искривлением носовой перегородки, гипертрофией нижних носовых раковин);

— эндоскопия полости носа и носоглотки (в большинстве случаев позволяет точно определить тип и протяженность искривления, состояние других структур полости носа и носоглотки);

— компьютерная томография носа и околоносовых пазух в коронарной и аксиальной проекциях (во всех случаях дает полное представление о характере деформации как в хрящевой, так и в костной части перегородки; наличии буллезно-измененных средних носовых раковин; сопутствующих заболеваниях околоносовых пазух; врожденных аномалиях развития внутриносовых структур);

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич — к.м.н., ст. науч. сотр. отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

e-mail: evarlamov@pedklin.ru

Асманов Алан Исмаилович — к.м.н., рук. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

– риноманометрия (позволяет объективно диагностировать нарушение прохождения воздуха через ту или иную половину носа, оценить суммарный поток воздушной струи).

При операции на перегородке носа на ее слизистой оболочке выполняли разрез параллельно дну полости носа в месте наибольшей деформации, костные фрагменты перегородки удаляли щипцами, четырехугольный хрящ фрагментировали и выполняли его реимплантацию. Перегородку фиксировали силиконовыми шинами (сплинтами). Для хирургической коррекции нижних носовых раковин применяли метод эндоскопической шейверной турбинопластики, при этом турбинальным лезвием микродебрера выполняли подслизистую деструкцию стromы раковины с последующей латеропексией. У пациентов с полипозным риносинуситом также использовали эндоназальную эндоскопическую технику с применением методик функциональной малоинвазивной хирургии околоносовых пазух. Для хирургии глоточной миндалины использовали орофарингеальный эндоскопический подход с применением моторных систем (микродебрдер) и последующей коагуляцией раневой поверхности биполярным пинцетом.

На 2-е сутки после оперативного вмешательства в полости носа удаляли тампоны; в ряде случаев тампоны не применяли, а затем выполняли эндоскопическую ревизию полости носа. Все дети в послеоперационном периоде получали антибактериальную (по показаниям) и десенсибилизирующую терапию. Пациенты были выписаны из стационара на 3–5-е сутки после операции. На 10-е сутки удаляли сплинты. В послеоперационном периоде назначали ирригационную терапию на слизистую оболочку полости носа изотоническими растворами в виде спреев и/или аэрозолей кратностью 4–5 раз в день на 2–3 нед.

Оценку качества жизни проводили с применением опросника PRQLQ «Опросник по качеству жизни детей с риноконъюнктивитом» [5]. Данный опросник состоит из 23 пунктов, в которых ребенок по отдельности по баллам от 0 до 6 оценивает носовые симптомы, глазные симптомы, практические проблемы, общие симптомы, ограничения в повседневной жизнедеятельности (6 баллов – максимальная выраженность симптомов, максимальное снижение качества жизни; 0 баллов – отсутствие симптомов, отсутствие снижения качества жизни). Вопросы сформулированы адекватно возрастным особенностям детей, не требуют от пациента понимания особенностей терапии заболевания, а акцентируют его внимание на качестве жизни: дискомфорте из-за необходимости применения препаратов, зуде, затруднении носового дыхания.

Опрос пациентов проводили до и через 1 мес после оперативного лечения. Эффективность лечения оценивали на основании абсолютного и процентного снижения баллов.

Группу контроля составил 41 ребенок, средний возраст 11 [8,0; 14,0] лет. Этим детям проводили консервативное лечение с применением антигистаминных препаратов, блокаторов лейкотриенов и топических кортикостероидов. Все пациенты данной группы также заполняли опросник по оценке качества жизни.

Все статистические расчеты выполнены с использованием Statistica 8.0. Описательную статистику проводили с вычислением средней величины, медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение независимых групп осуществляли с применением теста Краскела–Уоллиса и U-теста Манна–Уитни. Взаимосвязь между параметрами определяли с применением корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения зависимых групп (до и после лечения) применяли тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам была установлена у 169 (100%) пациентов интервенционной группы. К аллергенам домашней пыли сенсибилизация была выявлена у 85 (50,3%) детей, к эпидермису животных – у 40 (23,7%), к пыльце – у 111 (65,7%) и к аллергенам плесневых грибов – у 34 (20,1%). У 98 (57,99%) пациентов отмечалась сенсибилизация только к одной из 4 групп аллергенов (домашней пыли, плесневым грибам, эпидермису животных, пыльце анемофильных растений). К двум группам аллергенов сенсибилизация была выявлена у 48 (28,4%) детей, к трем группам – у 19 (11,25%), ко всем четырем группам – у 2 (1,18%). У 2 (1,18%) пациентов специфическая сенсибилизация не обнаружена, диагноз аллергического ринита был выставлен на основании аллергологического анамнеза, клинических проявлений, данных риноскопии.

Неаллергическая ЛОР-патология была представлена искривлением носовой перегородки у 108 (63,9%) пациентов, которые составили 1-ю подгруппу, гипертрофией аденоидов – у 43 (25,4%) – 2-я подгруппа, хроническим полипозным синуситом – у 14 (8,3%) – 3-я подгруппа, гипертрофией нижней носовой раковины – у 4 (2,4%) – 4-я подгруппа. Спектр выявленной сенсибилизации для каждой подгруппы пациентов представлен в таблице 1.

Среднее снижение качества жизни пациентов в интервенционной группе изначально достигло 4 [3; 5] баллов, в группе контроля – 4 [4; 5] баллов. По данному показателю группы достоверно не различались ($p = 0,2$; U-тест Манна–Уитни).

Через 1 мес после оперативного лечения в интервенционной группе снижение качества жизни составило 2 [1; 2] балла. Выявлено достоверное снижение качества жизни ($p = 0,0000001$; тест Вилкоксона). Процентное изменение показателя качества жизни составило 60 [50; 67].

В группе контроля через 1 мес, в течение которого пациенты получали консервативное лечение, качество жизни снизилось на 4 [3; 4] балла. Как и в интервенционной группе, выявлено достоверное снижение качества жизни ($p=0,001$; тест Вилкоксона). Процентное изменение качества жизни составило 0 [0; 20]. При сравнении изменения качества жизни после лечения установлено, что в интервенционной группе процентное изменение качества жизни было достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,0000001$; U-тест Манна–Уитни).

Вторым этапом исследования был анализ взаимосвязи исходного значения качества жизни и его изменения после оперативного лечения с наличием сопутствующей бронхиальной астмы (в стадии ремиссии) и степенью сенсibilизации. У 38 (22,5%) пациентов интервенционной группы отмечалось сочетание аллергического ринита и бронхиальной астмы. Наличие бронхиальной астмы достоверно не влияло ни на исходный уровень качества жизни, ни на степень его изменения после операции (табл. 2).

Установлена достоверная положительная корреляция между уровнем общего IgE, концентрацией специфических IgE и снижением качества жизни до операции – $R=0,4$; $p=0,0000001$ и $R=0,5$; $p=0,0000001$ соответственно. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем общего IgE и степенью изменения качества жизни – $R=-0,2$; $p=0,002$. Взаимосвязи между концентрацией специфических IgE и степенью изменения показателей качества жизни выявлено не было – $R=-0,02$; $p=0,83$.

Обсуждение

Аллергический ринит часто сочетается с неаллергической патологией верхних дыхательных путей.

Так, по данным F. Mariño-Sánchez и соавт. [6], у 87% пациентов с аллергическим ринитом выявляется искривление носовой перегородки. Наличие назальных обструктивных нарушений, таких как искривление носовой перегородки и гипертрофия носовых раковин, обуславливает развитие тяжелых клинических проявлений персистирующего аллергического ринита и плохим ответом на медикаментозную терапию [7].

В настоящем исследовании проведена оценка влияния хирургического лечения сопутствующей лор-патологии на качество жизни детей с аллергическим ринитом. У всех детей изначально имелось снижение качества жизни. После оперативного лечения улучшение качества жизни достигло 60%, что было достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших только консервативное лечение. Эти данные свидетельствуют, что неаллергическая патология вносит существенный вклад в развитие персистирующего аллергического ринита. Следовательно, при ведении пациентов с персистирующим аллергическим ринитом должна учитываться сопутствующая неаллергическая патология верхних дыхательных путей и проводиться оценка показаний к хирургическому лечению.

По данным D.A. Khan [8], бронхиальная астма отмечается у 20–30% пациентов с аллергическим ринитом. В нашем исследовании бронхиальная астма наблюдалась у 22,5% пациентов. Недавно было показано, что тяжелое течение аллергического ринита служит фактором, способствующим обострению бронхиальной астмы [9]. В настоящем исследовании наличие/отсутствие бронхиальной астмы не влияло ни на качество жизни, ни на эффективность хирургического лечения. Таким образом, в снижении качества жизни у детей с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита основную роль играет

Таблица 1. Спектр сенсibilизации у пациентов интервенционной группы с неаллергическими заболеваниями лор-органов ($n=169$)

Table 1. Spectrum of sensitization in patients in patients of the intervention group with allergic diseases of ENT organs ($n=169$)

Диагноз неаллергической лор-патологии	Аллергены			
	домашняя пыль	эпидермис животных	пыльца	плесневые грибы
Искривление носовой перегородки ($n=108$)	53	26	66	27
Гипертрофия аденоидов ($n=43$)	23	11	33	5
Хронический полипозный синусит ($n=14$)	8	5	12	4
Гипертрофия нижней носовой раковины ($n=4$)	4	0	3	0

Таблица 2. Взаимосвязь наличия/отсутствия бронхиальной астмы с уровнем качества жизни у пациентов интервенционной группы

Table 2. The relationship between the presence/absence of asthma and the level of quality of life in patients of the intervention group

Оценка	Пациенты с аллергическим ринитом ($n=131$)	Пациенты с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой ($n=38$)	p (U-тест Манна–Уитни)
До операции, баллы	4,0 [3,0; 5,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,27
Изменение, %	60 [50; 67]	67 [50; 67]	0,6

характер течения аллергического ринита, а не наличие/отсутствие бронхиальной астмы.

Оперативное вмешательство на органах верхних дыхательных путей, как и любое другое, сопряжено с риском развития интра- и послеоперационных осложнений (кровотечение, присоединение вторичной инфекции, аллергические реакции на средства анестезии и т.д.). В связи с этим определение дополнительных клинико-лабораторных маркеров, обосновывающих показания к операции и прогнозирующих эффективность лечения, представляется особенно актуальным. В данном исследовании была установлена взаимосвязь между качеством жизни и концентрацией общего и специфических IgE. Чем выше концентрация общего и специфических IgE, тем сильнее снижено качество жизни и одновременно хуже прогноз эффективности планируемого оперативного вмешательства. Следовательно, на качество жизни при аллергическом рините влияет

как степень сенсибилизации к отдельным аллергенам, так и уровень общего IgE, выражающий общую предрасположенность к развитию аллергических реакций. На эффективность оперативного лечения, по нашим данным, влияет только уровень общего IgE: чем выше концентрация, тем хуже прогнозируемая эффективность лечения. Такой взаимосвязи с концентрацией специфических IgE не выявлено.

Заключение

Таким образом, концентрации общего IgE и специфических IgE, наряду с результатами опросника служит дополнительным критерием оценки качества жизни. При этом у пациентов с высокой концентрацией общего IgE высока вероятность недостаточной эффективности оперативного лечения. Следовательно, данная группа пациентов, вероятно, нуждается в более тщательном мониторинге и усиленной медикаментозной интервенции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Naclerio R.M., Stoloff S.W., Derebery M.J., Nelson H.S. et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: S113–141. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3603
2. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Meltzer E.O. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36(2): 235–48. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.002
4. de la Hoz Caballer B., Rodriguez M., Fraj J., Cerecedo I., Antolin-Amérigo D., Coláset C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work productivity in allergic rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: 390–394. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3799
5. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(2P 1): 163–170.
6. Mariño-Sánchez F., Valls-Mateus M., Cardenas-Escalante P., Haag O., Ruiz-Echevarria K., Jiménez-Feijoo R. et al. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 95: 145–154. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.02.005
7. Marino-Sanchez F.S., Valls-Mateus M., Ruiz-Echevarria K., Alobid I., Cardenas-Escalante P., Jiménez-Feijoo R. et al. Nasal Obstructive Disorders induce medical treatment failure in Pediatric Persistent Allergic Rhinitis (The NODPAR Study). *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 28(2): 176–184. DOI: 10.1111/pai.12679
8. Khan D.A. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(5): 357–361. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3794
9. Ohta K., Tanaka H., Tohda Y., Kohroggi H., Chihara J., Sakakibara H. et al. Asthma exacerbations in patients with asthma and rhinitis: Factors associated with asthma exacerbation and its effect on QOL in patients with asthma and rhinitis. *Allergol Int* 2019; 6: S1323-8930(19)30059-0. DOI: 10.1016/j.alit.2019.04.008

Поступила: 02.12.19

Received on: 2019.12.02

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания НИОКТР АААА-А18-118052490070-9

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding АААА-А18-118052490070-9

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.