

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога

А.И. Асманов, З.К. Ханакеева, Н.Д. Пивнева

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

Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of pediatric otorhinolaryngologist

A.I. Asmanov, Z.K. Hanakaeva, N.D. Pivneva

Yu.E. Veltishev Clinical Research Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся пищеводными и внепищеводными проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, вызванными ретроградным забросом в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого. Внепищеводные (атипичные) симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и ЛОР-органов. В статье подробно рассмотрены патогенез внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, даны рекомендации по диагностике и лечению на основании собственного опыта авторов и данных международных публикаций.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод, фарингит, ЛОР-органы.

Для цитирования: Асманов А.И., Ханакеева З.К., Пивнева Н.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике детского оториноларинголога. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 87–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-87-91

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic recurrent disorder with esophageal and extraesophageal symptoms and a variety of morphological changes of the mucous membrane of the esophagus caused by retrograde reflux of the gastric or gastro-intestinal contents. Extraesophageal (atypical) symptoms are mainly complaints which indicate involvement in the process of bronchopulmonary, cardiovascular diseases and ENT-organs. This article discusses the pathogenesis of extraesophageal manifestations of GERD, and recommendations on diagnosis and treatment based on the author's own experience and data of international publications.

Key words: children, gastroesophageal reflux disease, esophagus, pharyngitis, ENT organs.

For citation: Asmanov A.I., Hanakaeva Z.K., Pivneva N.D. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in the practice of pediatric otorhinolaryngologist. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(6): 87–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-87-91

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — хроническое рецидивирующее заболевание пищевода на фоне ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого, характеризующееся повреждением слизистой оболочки пищевода с соответствующими морфологическими изменениями и сопровождающееся как пищеводными, так и внепищеводными клиническими проявлениями. Это заболевание считается болезнью XXI века ввиду широкой распространенности: почти половина населения испытывает ее проявления с разной интенсивностью. Так, типичные симптомы болезни (изжога, отрыжка) у каждого десятого

взрослого возникают ежедневно, у каждого пятого — еженедельно и у половины (до 40–63%) ежемесячно, а частота экстраэзофагеального рефлюкса оценивается в 26% [1]. У детей истинная распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни неизвестна, что связано с трудностями ранней диагностики (интенсивность и частота симптомов не говорят о наличии или тяжести эзофагита). Вместе с тем встречаемость рефлюкс-эзофагита при заболеваниях пищеварительной системы у детей составляет 8,7–17% [2].

Выделены факторы, предрасполагающие к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Социально-биологические:

- преимущественно старший школьный возраст;
- мужской пол;
- отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

По состоянию здоровья:

- органическая патология гастродуоденальной зоны;
- вегетативная дисрегуляция;
- паразитарная инвазия;

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: 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 Ханакеева Зарема Камильевна — к.м.н., врач-оториноларинголог отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

- очаги хронической инфекции;
- ожирение;
- недифференцированная дисплазия соединительной ткани;
- скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

Определены факторы, провоцирующие развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей:

- диетические/вредные привычки: нарушение режима и качества питания (в том числе кофе, газированные напитки, жевательная резинка, кислые блюда, жирная пища и др.), алкоголь, курение;
- физические: повышенное интраабдоминальное давление (при запорах, неадекватной физической нагрузке и др.);
- инфекционные, патологические, лекарственные:
- респираторная патология (бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, муковисцидоз и т.д.);
- вирусная инфекция (в том числе герпес), грибковые поражения пищевода.

Специфические для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни «рефлюксные симптомы» включают изжогу, кислую отрыжку после еды, особенно при переедании, тошноту, болезненность, жжение за грудиной при глотании. Симптомы усиливаются в положении лежа, особенно на правом боку, при наклоне, приеме некоторых видов пищи (жирная, а также томаты, соки цитрусовых), повышенной физической активности. С точки зрения качества жизни пациентов важно отметить, что указанные симптомы часто приводят к нарушению сна: по данным анкетирования среди родителей детей от 1 года до 17 лет, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, более чем у 2/3 нарушаются формула сна и пищевые привычки, а почти у каждого второго снижаются социальная активность и школьные успехи [2, 3].

В последние десятилетия возросло внимание к внепищеводным нозологиям, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: исследуется связь рефлюкс-симптомов с внепищеводными симптомами, а также роль отдельных агентов — пепсина, соляной кислоты, желчных кислот и даже *H. pylori*. Опубликованная в 2006 г. международная классификация проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (принята группой из 44 специалистов из 18 стран на Международном конгрессе гастроэнтерологов в г. Монреале в 2005 г.) разделяет внепищеводные синдромы на *рефлюкс-ассоциированные*, в том числе *синдромы рефлюкс-кашля, ларингита, астмы и патологической истертости зубов*, и предположительно ассоциированные, к которым относят фарингит, синусит, рецидивирующий средний отит и идиопатический легочный фиброз [4].

Указанные нарушения согласуются с отечественной рабочей классификацией внепищеводных проявлений

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [2], в которой выделяют:

- бронхолегочные;
- оториноларингологические;
- кардиологические;
- стоматологические проявления.

Самостоятельное значение внепищеводных нарушений в западной литературе иллюстрирует термин *экстраэзофагеальная рефлюксная болезнь*. Он основан разнообразием внепищеводных проявлений, которые могут возникать на фоне рефлюкса даже без (!) типичных рефлюкс-симптомов болезни у многих пациентов, как например, при ассоциированном с данной болезнью хроническом кашле, для которого более свойственно отсутствие типичных жалоб на изжогу, регургитацию и др. в 75% случаев [5]. Это обстоятельство существенно осложняет диагностику и снижает эффективность терапии внепищеводной патологии, учитывая недостаток информативных диагностических исследований как для самой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (из-за низкой прогностической значимости эндоскопии пищевода, рН-метрии и других инструментальных методов), так и для некоторых ее осложнений.

К числу *оториноларингологических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* относят: хронический ринит, фарингит, постоянное покашливание, ощущение кома в горле или «застревание» пищи при глотке (*globus sensation*), развивающиеся из-за повышения давления в верхних отделах пищевода; ларингит, чувство першения и охриплость голоса, полипы голосовых складок, средний отит и периодические оталгии. Считается, что до 1/3 случаев хронической ЛОР-патологии возникает вследствие гастроэзофагеального рефлюкса: именно такие пациенты длительно и неэффективно лечатся у отоларинголога при отсутствии гастроэнтерологического обследования [1, 6].

Проблеме *ассоциированных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью хронических фарингитов* у подростков посвящено множество работ, которые указывают на крайне высокую распространенность хронического фарингита (преимущественно гипертрофической формы) — у 82% детей, вне зависимости от результатов эндоскопии пищевода при негативной и позитивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и уровня базальной желудочной секреции. Сегодня практически каждому пациенту с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуют обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что особенно актуально у подростков с хроническими фарингитами.

Характерно, что высокая частота жалоб со стороны ЛОР-органов (першение в горле — 77%, ощущение комка в горле — 70%, боли при глотании — 31%) на фоне хронического фарингита сопоставима с «рефлюксными симптомами» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога — 74%, отрыжка — 65%,

боли в животе — 53%) [5]. По данным литературы, в клиническом дебюте болезни жалобы со стороны ротоглотки отмечаются у каждого четвертого пациента и у каждого третьего — в сочетании с жалобами со стороны желудочно-кишечному тракту (24 и 32% соответственно), что подтверждает обоснованность понятия экстраэзофагеальной рефлюксной болезни [4].

Высокая распространенность хронической патологии верхних дыхательных путей у детей с рассматриваемым заболеванием и, таким образом, патогенетическая значимость верхнего пищеводного рефлюкса для оториноларингологической патологии подтверждена в работе Ю.С. Апеченко и соавт. [7]. Так, отношение частоты ЛОР-заболеваний при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хроническом гастродуодените составило 1,8 (86,5% и 46,9% соответственно), при более высоком среднем показателе ЛОР-болезней на одного ребенка ($1,23 \pm 0,08$ и $0,56 \pm 0,04$ при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хроническом гастродуодените соответственно, $p < 0,05$). Эти данные легли в основу клинико-диагностического алгоритма по выявлению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей групп риска, к которым относятся дети с типичными симптомами (пищеводными и внепищеводными) и хроническим гастродуоденитом. Сформулирована необходимость консультации ЛОР-врача в числе врачей различного профиля на втором этапе (оказание специализированной помощи).

Немаловажную роль гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь играет и в развитии *среднего отита* у детей. Так, во многих случаях фракции содержимого желудка обнаруживаются в выпоте при экссудативном среднем отите, что было продемонстрировано в крупном исследовании М. О'Reilly и соавт. с участием 509 детей с экссудативным средним отитом и тимпаностомией и 64 детей после кохлеарной имплантации без среднего отита в анамнезе [8]. В более позднем исследовании эти же авторы продемонстрировали корреляцию содержания пепсина А с уровнем интерлейкина-8 в сыворотке при среднем отите: их повышенное содержание выявлено у детей с более тяжелым течением заболевания, требовавшим повторного проведения тимпаностомии, однако эти данные требуют дальнейшего уточнения. Наряду с пепсином, в среднем ухе при экссудативном среднем отите определяли желчные кислоты: их уровень до 20 раз превышал концентрацию в сыворотке в каждом третьем образце у 42% детей.

В литературе обсуждается роль колонизации аденонидной ткани *H. pylori* у детей с экссудативным средним отитом, что может свидетельствовать о необходимости своевременного лечения хеликобактерной инфекции при отсутствии эффекта от лечения отита [10]. На кафедре детской оториноларингологии РМАПО [11] по результатам ЛОР-обследования 342 детей 3–14 лет, состоящих на учете гастроэнтеролога с хронической кислотозависимой патологией пище-

вода и желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и/или хронический гастрит), у 40% (137 детей) был выявлен экссудативный средний отит. При этом почти у каждого ребенка с тимпаностомией или мiringотомией в экссудате среднего уха определялся пепсин — у 13 (93%) из 14. Эти данные подтверждают роль гастроэзофагеального рефлюкса в развитии среднего отита у детей с хронической патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта как следствие воздействия пепсина и соляной кислоты на слизистую среднего уха, что обосновывает дальнейшее изучение антирефлюксной терапии у детей с рецидивирующим экссудативным отитом [12].

В современной оториноларингологии большую актуальность представляет и *ларингофарингеальный рефлюкс* (син. *экстраэзофагеальный рефлюкс, рефлюкс-ларингит и гортанный рефлюкс*) — ретроградное попадание в гортаноглотку содержимого желудка — кислоты, пепсина, а также желчных кислот [13]. Это состояние характеризует множество симптомов: осиплость, дисфония (болезненность или затруднение при разговоре), боль/жжение в горле в покое и при глотании, чрезмерно частое покашливание, хронический кашель, чувство инородного тела в горле («ком в горле»), апноэ, ларингоспазм, отделяемое по задней стенке глотки, неоплазия гортани. Отоларингологи обычно подозревают рефлюкс-ларингит при наличии кашля, першения или ощущения кома в горле в сочетании с отеком гортани и эритемой, хотя эти признаки не являются специфичными и характерны также для аллергопатологии и синдрома постназального затекания (postnasal drip). Однако стойкость симптомов требует учета возможности гастроэзофагеального рефлюкса как причины отека и эритемы гортани у значительной части этих пациентов [14]. Так, известно, что в структуре причин хронического кашля кашель, ассоциированный с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, занимает третье место (21%), уступая синдрому постназального затекания (41%) и лишь немного — астме (24%) и, таким образом, являясь причиной каждого пятого эпизода кашля длительностью более 8 нед.

Вместе с тем диагностика рефлюкс-ларингита представляет трудности в клинической практике из-за частой манифестации ларингеальных симптомов без классической рефлюкс-симптоматики, а также в связи со сложностью инструментальной диагностики обоих состояний. Ограниченная информативность инструментальной диагностики рефлюкс-ларингита с помощью традиционных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни методов — суточной зондовой рН-метрии и эндоскопии — ограничивает их применение в педиатрической практике, в особенности в раннем возрасте. Так, в ряде исследований показана субъективность оценки и неспецифичность ларингоскопической картины при рефлюкс-ларингите: даже у здоровых людей могут присутствовать признаки раздражения ткани голосовой щели. Изменения диа-

гностируются вне зависимости от вида ларингоскопа (для твердого и гибкого фиброскопа — 93 и 83% соответственно), что указывает на общепопуляционный характер рефлюкс-ларингита, который у части пациентов, при тяжелом течении, требует выявления и адекватного лечения [15]. Вопрос об эффективности сочетанной диагностики импедансометрии с рН-мониторингом для исключения гастроэзофагеального рефлюкса как причины ларингита, хронического кашля и астмы в доказательной медицине и мировой клинической практике остается открытым [16].

В ряде западных клиник для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с грудного возраста в последнее десятилетие широко применяется суточный комбинированный импеданс-рН-мониторинг [17]. Благодаря этому исследованию возможно выявить связь рефлюкса с симптомами болезни и диагностировать любой тип рефлюкса (кислый, слабокислый, слабощелочной, жидкостный или газовый), его значение особо велико у пациентов с внепищеводными формами гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку жалобы может вызывать любой тип рефлюкса [18]. Так, с помощью данного метода была показана потенциальная роль слабо-кислых газовых рефлюксов, выводящих избыток заглатываемого при еде воздуха (отрыжка), в развитии фарингита и ларингита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [19]. Эти наблюдения согласо-

уются с отечественными данными о преимущественно эндоскопически-негативных формах болезни у пациентов с хроническим фарингитом, ассоциированным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и классическим рефлюкс-синдромом [20].

В клинической практике отоларингологу следует помнить, что хроническая патология ЛОР-органов зачастую обусловлена гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и требует междисциплинарного подхода. При сборе анамнеза следует обращать особое внимание на такие жалобы, как покашливание, поперхивание, осиплость, чувство «кома в горле», что может носить вторичный характер в результате патологии желудочно-кишечного тракта. Инструментальный осмотр ЛОР-органов позволяет своевременно определить локальные изменения и заподозрить их корреляцию с гастроэзофагеальным рефлюксом. В арсенале отоларингологов сегодня существует множество современных инструментов, включая эндоскопическое оборудование, использование которого позволяет оценить состояние носоглотки и гортани, что особенно актуально у детей. Чрезвычайно важна преемственность между специалистами: для исключения факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта необходима консультация гастроэнтеролога, а при подтверждении гастроэзофагеального рефлюкса — совместное наблюдение и ведение таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коваленко А.А., Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Лечащий Врач 2008; 1: 14–18. [Kovalenko A.A., Bel'mer S.V. Gastroesophageal S.V. reflux disease. Lechashij Vrach 2008; 1: 14–18. (in Russ)]
2. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. Клиническая характеристика эрозивного гастродуоденита у детей. Современные проблемы науки и образования 2012; 1: 61. [Strozenko L.A., Lobanov Yu.F. Clinical feature erosive gastroduodenitis at children. Sovremennye problemy nauki i obrazovania 2012; 1: 61. (in Russ)]
3. Van Soest E.M., Dieleman J.P., Siersema P.D., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 54 (8): 1062–1066. DOI: 10.1136/gut.2004.063685
4. Vandenas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C., Hassall E., Lip-tak G., Mazur L. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563
5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht IV/Florence Consensus Report 2012; 61 (5): 646–664.
6. Борисов А.С., Кондратьева И.В., Цуканова Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков. Прикладные информационные аспекты медицины 2017; 20 (3): 40–44. [Borisov A.S., Kondrat'eva I.V., Cukanova E.S. Gastroesophageal reflux disease in children and teens. Prikladnye informacionnye aspekty meditsiny. 2017; 20 (3): 40–44. (in Russ)]
7. Апеченко Ю.С., Червинец В.М., Иванова И.И., Басалаева Н.В., Беляева Е.А. Микробиоценоз верхних отделов пищеварительного тракта у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим гастродуоденитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 4: 40–43. [Apechenko Yu.S., Chervinec V.M., Ivanova I.I., Basalaeva N.V., Belyaeva E.A. Microbiocenosis of the upper digestive tract in children with gastroesophageal reflux disease and chronic gastroduodenitis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2013; 4: 40–43. (in Russ)]
8. O'Reilly M., Talsma A., VanRiper S., Kheterpal S., Burney R. An anesthesia information system designed to provide physicianspecific feedback improves timely administration of prophylactic antibiotics. Anesth Analg 2008; 103 (4): 908–912. DOI: 10.1213/01.ane.0000237272.77090.a2
9. Campos G.M., Peters J.K., DeMeester T.R., Oberg S., Crookes P.F., Mason R.J. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. Arch Surg 1999; 134 (8): 882–887.
10. Kongara K., Varitek G., Soffer E.E. Salivary growth factors and cytokines are not deficient in patients with GERD or Barretts esophagus. Dig Dis Sci 2001; 46 (3): 606–609.
11. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Завикторина Т.Г. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Российская ринология 2009; 2: 61. [Karpova E.P., Tulupov D.A., Zaviktorina T.G.

- Changes of the microflora of palatine tonsils in children with chronic adenoiditis associated with gastroesophageal reflux disease. Rossiiskaya rinologija 2009; 2: 61. (in Russ)]
12. Карпычева И.Е., Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Возможности оральных пробиотиков в профилактике хронического аденоидита у детей. Медицинский совет 2015; 6: 94–100. DOI:10.21518/2079-701X-2015-6-94-100 [Karpycheva I.E., Tulupov D.A., Karpova E.P. Options for oral probiotics in the prevention of chronic adenoiditis in children. Medicinsky Sovet 2015; 6: 94–100. DOI:10.21518/2079-701X-2015-6-94-100 (in Russ)]
 13. Koufman J.A., Dettmar P.W., Johnston N. Laryngopharyngeal Reflux (LPR). ENT NEWS 2005; 14 (1): 42–45.
 14. Merati A.L., Lim H.J., Ulualp S.O. Metaanalysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 177–182. DOI:10.1177/000348940511400302
 15. Vaezi M.F., Slaughter J.C., Smith B.S., Washington M.K., Jerome W.G., Garrett C.G. et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at baseline and post-lansoprazole therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 916–924. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04420.x
 16. Vaezi M.F. Laryngitis: from the gastroenterologist's point of view. In: Extraesophageal Reflux. Vaezi M.F. (ed.). San Diego, Calif: Plural Publishing, Inc, 2009; 37–47.
 17. Pritchett J.M., Aslam M., Slaughter J.C., Ness R.M., Garrett C.G., Vaezi M.F. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 743–748. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.02.022
 18. Fletcher K.C., Goutte M., Slaughter J.C., Garrett C.G., Vaezi M.F. Significance and degree of reflux in patients with primary extraesophageal symptoms. Laryngoscope 2011; 121: 2561–2565. DOI: 10.1002/lary.22384
 19. Wiener G.J., Tsukashima R., Kelly C., Wolf E., Schmeltzer M., Bankert C. et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux. J Voice 2009; 23: 498–504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.