

Результаты лечения коксииеллеза у детей: ретроспективное когортное исследование

ХАРЧЕНКО Г. А., КИМИРИЛОВА О. Г.

Астраханский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

Коксииеллез относится к группе зоонозных риккетсиозов. Одним из основных очагов этого риккетсиоза в Российской Федерации является Астраханская область. Клиническая симптоматика коксииеллеза полиморфна, что представляет значительные сложности для диагностики, а ряд препаратов, рекомендуемых для лечения коксииеллеза, имеет возрастные ограничения по использованию у детей, что требует совершенствования подходов к лечению этой патологии. **Цель:** оценить эффективность лечения коксииеллеза у детей азитромицином в качестве моноварианта и в сочетании с иммунопрепаратом меглюмина акридонатацетатом. **Методы:** анализировали продолжительность основных симптомов коксииеллеза — лихорадки, склероконъюнктивита, миалгии, гепатомегалии, продолжительность болезни у детей, получавших азитромицин ($n = 35$) или азитромицин + меглюмина акридонатацетат ($n = 35$). **Результаты.** Продолжительность основных симптомов коксииеллеза у детей, получавших азитромицин+меглюмина акридонатацетат имели статистически значимые различия с аналогичными у детей, получавших только азитромицин ($p < 0,050$). **Заключение.** Лечение коксииеллеза у детей с применением азитромицина + меглюмина акридонатацетата более эффективно, чем монотерапия азитромицином.

Ключевые слова: дети, коксииеллез, клиника, диагностика, лечение

Results of treatment of coxiellosis in children: a retrospective cohort study

Kharchenko G. A., Kimirilova O. G.

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Coxiellosis belongs to the group of zoonotic rickettsioses. One of the main foci of this rickettsiosis in the Russian Federation is the Astrakhan region. The clinical symptoms of coxiellosis are polymorphic, which presents significant difficulties for diagnosis, and a number of drugs recommended for the treatment of coxiellosis have age restrictions on use in children, which requires improved approaches to the treatment of this pathology. **The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of treatment of coxiellosis in children with azithromycin as a monovariant and in combination with the immunopreparation meglumine acridone acetate (cy-cloferon). **Methods:** the duration of the main symptoms of coxiellosis was analyzed: fever, scleroconjunctivitis, myalgia, hepatomegaly, the duration of the disease in children treated with azithromycin ($n = 35$) or azithromycin + meglumine acridone acetate ($n = 35$). **The results.** The duration of the main symptoms of coxiellosis (fever, scleroconjunctivitis, myalgia, hepatomegaly) in children treated with azithromycin+ meglumine acridone acetate had statistically significant differences with similar data in children treated with azithromycin alone ($p < 0,050$). **Conclusion.** Treatment of coxiellosis in children using azithromycin+meglumine acridone acetate is more effective than azithromycin monotherapy.

Keywords: children, coxiellosis, clinic, diagnosis, treatment

Для цитирования: Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Результаты лечения коксииеллеза у детей: ретроспективное когортное исследование. Детские инфекции. 2025; 24(4):43-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-4-43-46

For citation: Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Results of treatment of coxiellosis in children: a retrospective cohort study. *Detskie Infektsii=Children Infections*. 2025; 24(4):43-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-4-43-46

Информация об авторах:

Харченко Геннадий Андреевич (Kharchenko G.A.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Xarchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9801-4280>

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Kimirilova O.G.), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета; Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Заболеваемость коксииеллезом в Астраханской области превышает средний показатель по России в 45 раз [1,2]. Источниками инфекции являются: птицы, грызуны, клещи, домашние животные. Клиническая картина болезни обуславливается путями инфицирования (аэрогенным, алиментарным, контактным, трансмиссивным) [3,4]. Основными симптомами, позволяющими заподозрить коксииеллез являются: продолжительная лихорадка, поражение органов дыхания (трахеит, бронхит, пневмония) [2,5,6]. В природных очагах коксииеллез часто протекает атипично [3]. Диагноз коксииеллеза подтверждается культуральным и серологическими методами исследования: реакция связывания комплемента (РСК), иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР) [7,8,9]. Поздно начатое и неправильное лечение коксииеллеза может приводить к хронизации болезни [10,11,12].

Основными антибиотиками, применяемыми при лечении коксииеллеза являются: тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, азитромицин, кларитромицин, рифампицин [3,10, 3]. Применение препаратов тетрациклинового ряда в ранние сроки болезни способно купировать лихорадку на 2—3-й день лечения, но применение тетрациклина (доксициклина) у детей возможно только с возраста 8

лет. В клинической практике лечения коксииеллеза у взрослых достаточно широко используется хлорамфеникол (левомицетин), который при длительном применении у детей может привести к развитию нарушений со стороны органов кроветворения от лейкопении до апластической анемии. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и др.) способны нарушать синтез бактериальных белков и преодолевать гематоэнцефалический барьер, что определяет их преимущество перед препаратами тетрациклинового ряда при неврологических проявлениях коксииеллеза, но их использование не рекомендуется производителем препарата до завершения процесса формирования скелета у ребенка, так как экспериментально на животных установлено их влияние на дифференцировку хрящевой ткани, что также ограничивает возможность их применения у детей. В настоящее время установлена эффективность использования макролидов второго поколения (азитромицин, кларитромицин и др.) при лечении коксииеллеза, которые в высоких дозах оказывают бактерицидное действие на *S. burnetii*. Продолжительность курса антибактериальной терапии при коксииеллезе не менее 7—10 дней, без снижения дозы препарата. Укорочение продолжительности курса или уменьшение дозы препарата может приводить к развитию рецидива [14,15,16].

Таблица 1. Характеристика групп исследования в зависимости от проводившегося лечения:
Table 1. Characteristics of the study groups depending on the treatment performed.

Показатели	Группы лечения	
	1-я, n = 35	2-я, n = 35
Пол (мальчики), абс./%	27/77	29/83
Возраст, лет	11,8 ± 4,9*	11,5 ± 5,2
День госпитализации от начала болезни, сутки	4,7 ± 1,3*	5,2 ± 1,2
Катаральный синдром, абс./%	27/77,1*	25/71,4
Наличие лихорадки, абс./%	35/100*	35/100
Лихорадка с ознобом, абс./%	18/51,4*	19/54,3
Сухой кашель, абс./%	13/37,1*	11/31,4
Склероконъюнктивит, абс./%	20/57,1*	22/62,8
Гепатомегалия, абс./%	23/65,7*	25/71,4
Миалгия, абс./%	16/45,7*	15/42,8

1-я группа — пациенты, получавшие азитромицин; 2-я группа — получавшие азитромицин + меглюмина акридонатацетат; * — статистическая значимость различий между группами 1 и 2 — $p > 0,050$

Таблица 2. Оценка клинической эффективности лечения коксииеллеза у детей, находившихся на разных терапевтических режимах ($M \pm m$).
Table 2. Evaluation of the clinical efficacy of treatment of coxiellosis in children who were on different therapeutic regimens ($M \pm m$).

Показатели	Группы лечения	
	Первая группа (n = 35) азитромицин	Вторая группа (n = 35) азитромицин + меглюмина акридонатацетат
Продолжительность лихорадки, сутки	5,9 ± 0,7	3,8 ± 0,8*
Продолжительность склероконъюнктивита, сутки	6,8 ± 1,1	4,1 ± 0,7*
Продолжительность сохранения гепатомегалии, сутки	9,9 ± 1,5	6,2 ± 1,1*
Продолжительность миалгии, сутки	8,1 ± 1,2	5,4 ± 0,6*
Продолжительность болезни, сутки	15,2 ± 1,2	11,5 ± 1,4*

* — статистическая значимость между группами 1 и 2 — ($p < 0,050$)

Чаще всего эффективность антибактериальной терапии коксииеллеза определяется по продолжительности лихорадки. В зависимости от применявшихся антибиотиков, ее продолжительность может составлять 2—6 дней от начала лечения. Различия в результатах эффективности лечения коксииеллеза антибиотиками по продолжительности лихорадки могут обуславливаться разным методическим качеством исследований при формировании групп больных по возрасту, полу, преморбидному фону, срокам начала лечения и др.

Патогенетическая терапия коксииеллеза предусматривает проведение дезинтоксикационной терапии пероральной или инфузионной терапии, применение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов (преднизолон, дексаметазон) по показаниям, симптоматических средств [3]. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии может повышаться при использовании в комплексной терапии коксииеллеза иммунокорригирующих препаратов, обладающих разнонаправленной активацией клеток макрофагально-фагоцитарной системы. Одним из таких средств является индуктор эндогенного интерферона — меглюмина акридонатацетат, применение которого сопровождается активацией макрофагов и секреция ими медиаторов воспаления — фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-8, интерферона-гамма, активация цитотоксического эффекта макрофагов и нейтрофилов. Применение меглюмина акридонатацетата при

коксиеллеза, оказывая влияние на клетки макрофагально-фагоцитарной системы, способно подавлять факторы персистенции (антилизоцимная и антикомплементарная активность), способствует элиминации коксииеллы из макроорганизма [17].

В исследованиях установлено, что включение в комплексную терапию коксииеллеза у взрослых больных меглюмина акридонатацетата, уменьшает продолжительность основных симптомов болезни и оказывает иммуностимулирующее действие [14,18,19]. У детей больных коксииеллезом аналогичные исследования в доступной нам литературе отсутствуют.

Цель исследования: оценить эффективность лечения коксииеллеза у детей азитромицином в качестве моноварианта и в сочетании с иммунопрепаратом меглюмина акридонатацетатом.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование. Анализировались медицинские документы детей с коксииеллезом, лечившихся в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» г. Астрахань в период с 2002 по 2023 г.

Подбор участников группы проведен на основе предварительного анализа клинко-лабораторных данных пациентов среднетяжелой формой коксииеллеза, получавших лече-

ние азитромицином и его комбинацией — азитромицин + меглюмина акридонатацетат.

Учитывались случаи болезни, подтвержденные положительными результатами реакции связывания комплемента (РСК), ИФА, ПЦР крови (одним из методов).

Всем больным проводилось исследование общего и биохимического анализов крови и по показаниям УЗИ печени.

Критерии включения: больные коксиеллезом в возрасте от 7 до 17 лет, получавшие лечение азитромицином и в комбинации с меглюмина акридонатацетатом. Наличие в истории болезни добровольного, информированного согласия родителей на участие в исследовании и использование полученных результатов в научных целях.

Учитывая критерии соответствия, в выборку включено 70 (69%) пациентов от общего количества, находившихся на стационарном лечении, из которых были сформированы 2 группы: 1-я — получавшие азитромицин ($n = 35$), 2-ая — азитромицин + меглюмина акридонатацетат ($n = 35$) (рис. 1).

Критерии не включения: дети в возрасте до 7 лет и подростки старше 17 лет; отсутствие в медицинской документации подписанного родителями согласия на использование данных в научных целях. Исключены: пациенты в возрасте до 7 лет ($n = 4$), с тяжелыми формами болезни ($n = 13$), не получавшие азитромицин ($n = 11$), с отсутствием информированного согласия на использование данных с научной целью ($n = 4$).

Основным показателем исследования являлась оценка эффективности проводимой терапии, определяемой по продолжительности основных симптомов коксиеллеза — лихорадки, склероконъюнктивита, миалгии, гепатомегалии после проведенного лечения.

Азитромицин — антибиотик группы макролидов второго поколения широкого спектра действия, подавляющий синтез белка микробной клетки, размножение бактерий. В высоких дозах оказывает бактерицидное действие, длительно сохраняет высокую концентрацию препарата в крови и внутри клетки, что препятствует развитию антибиотикорезистентности к этому препарату. Учитывая возможность перехода острой формы коксиеллеза в хроническую, комбинация азитромицина с меглюмина акридонатацетатом может усиливать эффективность этиотропной терапии и снижать риск развития хронизации коксиеллеза у взрослых пациентов, что установлено в исследованиях [14, 18]. Рекомендуемая доза препарата у детей 10 мг/кг/сут. Продолжительность курса антибактериальной терапии — 7–10 дней.

Меглюмина акридонатацетат — индуктор интерферона с широким спектром биологической активности (противовирусной, противовоспалительной, иммуномодулирующей). Эффективность применения меглюмина акридонатацетата, в том числе в комбинации с антибиотиками, в лечении острых и хронических форм инфекционной патологии у детей, подтверждена в исследованиях [17] коксиеллеза у взрослых [14, 18]. Препарат не имеет значимых побочных эффектов. Детям в возрасте от 7 до 11 лет назначается в дозе 300–450 мг/сут. (2–3 табл.), старше 11 лет — 450–600 мг/сут. (3–4 табл.) на прием по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-ие сутки.

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Анализ результатов проводился с использованием пакета статистических программ «Statistica 6,0 (StatSoft, USA)». Количественные показатели представлены с указанием сред-



блок схема выполнена авторами. Группа-1 — пациенты получавшие азитромицин; группа-2 — азитромицин + меглюмина акридонатацетат

Рисунок 1. Блок-схема дизайна исследования
Figure 1. Study design flow chart

него арифметического значения \pm значение стандартной ошибки. Сравнение количественных показателей в 2-х группах исследования выполнено с применением дисперсионного анализа ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

Результаты и их обсуждение

Из 70 детей, вошедших в исследование, 68 (97%) приходилось на детей школьного возраста, проживающих в городе — 61 (87%). Чаще болели мальчики. Частота встречаемости основных клинических признаков коксиеллеза у детей разных групп до начала лечения не имела статистически значимых различий между собой (табл. 1).

Продолжительность основных клинических симптомов коксиеллеза (лихорадка, склероконъюнктивита, гепатомегалии, миалгии) и продолжительности болезни у детей, получавших азитромицин + меглюмина акридонатацетат, была меньше, чем в группе детей, получавших только азитромицин и имела статистически значимые различия ($p < 0,050$; табл. 2).

По результатам нашего исследования, наиболее часто встречающимися симптомами, позволяющими заподозрить коксиеллеза у детей, являлись: лихорадка, склероконъюнктивит, гепатомегалия, миалгия (табл. 1). Для оптимизации терапии коксиеллеза у детей нами применялся индуктор интерферона — меглюмина акридонатацетат. Установлено, что его использование (в возрастной дозе) в дополнение к антибактериальной терапии азитромицином из расчета 10 мг/кг/сут. внутрь сокращало продолжительность лихорадки до $3,8 \pm 0,8$, миалгии до $5,4 \pm 0,6$ суток, т. е. в 1,5 раза, склероконъюнктивита до $4,1 \pm 0,7$, гепатомегалии до $6,2 \pm 1,1$ суток — в 1,6 раза, продолжительность болезни до $11,5 \pm 1,4$ суток — в 1,3 раза, по сравнению с вариантом монотерапии азитромицином ($p < 0,050$).

Ретроспективный характер исследования, исключение из выборки больных с тяжелыми формами болезни, не получавших азитромицин, и детей в возрасте до 7 лет ограничивает распространение полученных результатов на все случаи коксиеллеза у детей.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение азитромицина + меглюмина акридоната при коксиеллезе у детей статистически

значимо сокращает продолжительность болезни, по сравнению с монотерапией только азитромицином и может рассматриваться как один из методов лечения этого заболевания.

Список литературы:

- Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зелимкан С.Ю. Анализ заболеваемости лихорадкой Ку в Российской Федерации в период с 1957 по 2019 год. Проблемы особо опасных инфекций. 2021; 3:141–146.
- Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-лабораторная характеристика коксиеллеза у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68(5):261–265.
- Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
- Углева С.В., Шабалина С.В. Риккетсиозы в регионе Нижнего Поволжья. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2021; 2: 231–238.
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(1): 115–190.
- España P.P., Uranga A., Cillóniz C, et al. Q-Fever (Coxiella burnetii). Semin Respir Crit Care Med. 2020; 41(4):509–521.
- Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Клиническое значение методов лабораторной диагностики коксиеллеза у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65(12):767–770.
- Садахмедова Д.А., Ярмухамедова Н.А. Современные методы диагностики Ку лихорадки. Научный прогресс. 2021; 1(6):188–191.
- Чеканова Т.А., Петренгадлишвили К. Лихорадка Ку в Российской Федерации: взгляд на заболеваемость через призму уровня развития лабораторной диагностики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(6):5–12.
- Крамарь Л.В., Невинский А.Б., Каплунув К.О. Лихорадка Ку. Лекарственный вестник. 2020; 2: 35–7.
- Лубова В.А., Леонова Г.Н. Ку-лихорадка — природно-очаговый зооноз. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020; 19(4):97–101.
- Kobayashi T., Casado Castillo F. Coxiella burnetii vascular graft infection. ID Cases, 2021; 25:1230.
- Лукин Е.П., Мищенко О.А., Борисевич С.В. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019; 8(4):62–77.
- Карпенко С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллеза. Вестник новых медицинских технологий. 2013; 20(3):117.
- Рудаков В.Н. Лихорадка-Ку: эколого-эпидемиологические аспекты. «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. Омск: издательский центр КАН; 2021.
- Eldin C., Mailhe M., Lions C. et al. Treatment and prophylactic strategy for Coxiella burnetii infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016; 95(12):e2810
- Шульдяков А. А., Ляпина Е.П., Соболев Л.А. и др. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63(3–4):28–36.
- Карпенко С.Ф., Кантемирова Б.И., Красков А.В. Клинико-иммунологические особенности коксиеллеза у больных старше 50 лет и пути коррекции нарушений. Новая наука: Современное состояние и пути развития. 2016; 2–2:42–45.
- Малеев В.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., Макашова В.В., Астрина О.С., Галимзянов Х.М., Бабаева М.А. Влияние окислительного стресса на функциональную активность лейкоцитов и тромбоцитов у больных коксиеллезом. Практическая медицина. 2018; 16(9):113–118.

References:

- Shpynov S.N., Rudakov N.V., Zelimkan S.Yu. Analysis of the incidence of Ku fever in the Russian Federation in the period from 1957 to 2019. Problemy osobo opasnykh infekcij=Problems of Especially Dangerous Infections. 2021; 3:141–146. (In Russ).
- Harchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and laboratory characteristics of coxiellosis in children. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika=Clinical Laboratory Diagnostics. 2023; 68(5):261–265. (In Russ).
- Yushchuk N.D., Vengerov Y.Ya. Infectious diseases: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ).
- Ugleva S.V., Shabalina S.V. Rickettsioses in the Lower Volga region. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2021; 2:231–238. (In Russ).
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(1):115–190.
- España P.P., Uranga A., Cillóniz C, et al. Q-Fever (Coxiella burnetii). Semin Respir Crit Care Med. 2020; 41(4):509–521.
- Kimirilova O.G., Harchenko G.A. The clinical significance of laboratory diagnostic methods for coxiellosis in children. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika=Clinical Laboratory Diagnostics. 2020; 65(12):767–770. (In Russ).
- Saidahmedova D.A., Yarmuhamedova N.A. Modern methods of diagnosis of Cu fever. Nauchnyy progress=Scientific Progress. 2021; 1(6):188–191. (In Russ).
- Chekanova T.A., Petrenkadlishvili K. Ku fever in the Russian Federation: a look at morbidity through the prism of the level of development of laboratory diagnostics. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention. (In Russ).
- Kramar' L.V., Nevinskij A.B., Kaplunov K.O. Kufefe. Lekarstvennyy Vestnik=Medicinal Bulletin. 2020; 2: 35–7. (In Russ).
- Lubova V.A., Leonova G.N. Ku-fever — natural-focalzoonosis. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika=Epidemiology and Vaccine Prevention. 2020; 19(4):97–101. (In Russ).
- Kobayashi T., Casado Castillo F. Coxiella burnetii vascular graft infection. ID Cases, 2021; 25:1230.
- Lukin E. P., Mishchenko O.A., Borisevich S.V. Lixoradka Ku v XXI v.: material dlya podgotovki lekcii. Infekcionny'e bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious diseases: News, Opinions, Education. 2019; 8(4):62–77. (In Russ).
- Karpenko S.F. Modern understanding of the clinic and therapy of coxiellosis. Vestnik novia Medinska tekhnologii=Bulletin of New Medical Technologies. 2013; 20(3):117. (In Russ).
- Rudakov V.N. Lihoradka-Ku: ekologo—epidemiologicheskie aspekty. «Omskij NII prirodno-ochagovykh infekcij» Rospotrebnadzora. Omsk: izdatel'skij centr KAN; 2021. (In Russ).
- Eldin C., Mailhe M., Lions C. et al. Treatment and prophylactic strategy for Coxiella burnetii infection of aneurysms and vascular grafts: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016; 95(12):e2810
- Shul'dyakov A. A., Lyapina E.P., Sobolev L.A. et al. The use of interferon inducers in the clinic of infectious diseases. Antibiotiki i himiotnrapiya=Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63(3–4):28–36 (In Russ).
- Karpenko S.F., Kantemirova B.I., Kraskov A.V. Clinical and immunological features of coxiellosis in patients over 50 years of age and ways to correct the disorders. New Science: Current Status and Development Paths. 2016; 2–2:42–45. (In Russ).
- Maleev V.V., Lazareva E.N., Khok M.M., Makashova V.V., Astrina O.S., Galimzyanov H.M., Babaeva M.A. The influence of oxidative stress on the functional activity of leukocytes and platelets in patients with coxiellosis. Practical Medicine. 2018; 16(9):113–118. (In Russ).

Статья поступила 15.02.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.