Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С

В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

Цель: оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с хроническим гепатитом С как показателя индивидуальной переносимости противовирусной терапии.

Методы: проведено комплексное обследование 106 пациентов с диагнозом хронический гепатит С до и после окончания комбинированной противовирусной терапии.

Результаты исследования: после окончания терапии по всем шкалам физического компонента здоровья наблюдались более высокие показатели у мужчин. Достоверно значимые отличия ($p < 0,05$) получены по следующим направлениям: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) и общее состояние здоровья (GH). По шкалам психического компонента здоровья показатели качества жизни у мужчин также превышали полученные значения у женщин, однако достоверные отличия ($p < 0,05$) установлены лишь по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE).

Ключевые слова: качество жизни, основанное на здоровье, хронический гепатит С, противовирусная терапия

Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C during combined antiviral therapy

V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, M. S. Bohonov

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl

Assessment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C, as a technique for determining the tolerability of complex antiviral therapy.

Methods: a comprehensive examination of 106 patients with a diagnosis of chronic hepatitis C was performed before and after the end of the combination antiviral therapy.

Results of the study: after therapy on all scales of the physical component of health, higher rates were observed in men. Significant differences ($p < 0.05$) were obtained in the following areas: physical functioning (PF), role-based functioning due to physical condition (RP) and general health status (GH). According to the scales of the mental component of health, the indicators of quality of life in men also exceeded the obtained values in women, however, significant differences ($p < 0.05$) are established only on the scale of role-based functioning due to the emotional state (RE).

Keywords: health-related quality of life, chronic hepatitis C, antiviral therapy

Для цитирования: В. Л. Розина, И. Г. Ситников, М. С. Бохонов. Изменение качества жизни пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С. Детские инфекции. 2019; 18(4):38-42 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-38-42>

For citation: V. L. Rozina, I. G. Sitnikov, M. S. Bohonov. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C during combined antiviral therapy. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):38-42 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-38-42>

Контактная информация: Розина Варвара Леонидовна (Varvara Rozina), ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль, Россия; Assistant of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; rvl090791@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7785-2314>

В последние годы для оценки уровня социально-экономического благополучия индивидуумов, доступности им основных материальных благ все чаще стали использовать понятие «качество жизни» [1]. Это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на субъективном восприятии человека [2]. Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), представляющий 8 показателей здоровья, которые наиболее часто измеряют в популяционных исследованиях и, которые более всего подвержены влиянию заболевания и лечения (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим или эмоциональным состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, шкала жиз-

неспособности, шкала социального функционирования, психологическое здоровье) [3, 4].

Многочисленные исследования установили, что качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами снижено, как по физическому, так и по психологическому компонентам здоровья [5, 6]. У таких пациентов выявлено ухудшение основных показателей качества жизни на стадии обострения заболевания [7, 8]. Вначале проведение этиотропной терапии гепатита С может вызвать ухудшение показателей качества жизни, как результат общих побочных эффектов, таких как лихорадка, миалгия и головная боль, описываемых как гриппоподобный синдром. Тем не менее, отношения между устойчивым вирусологическим ответом и улучшением показателей качества жизни хорошо известны [9].

Целью исследования являлась оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с хроническим

гепатитом С до и после проведения комбинированной противовирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 106 пациентов с хроническим гепатитом С, проходивших лечение на базе инфекционного отделения №1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Инфекционная клиническая больница» в 2016–2018 гг. Выборка производилась с учетом возраста (пациенты от 16 до 70 лет), а также отсутствия в анамнезе сопутствующих заболеваний в стадии обострения или декомпенсации, наличие которых может повлиять на результаты исследования. Назначенная комбинированная противовирусная терапия включала препараты прямого противовирусного действия в сочетании с ПЭГ-интерфероном и рибавирином. Все пациенты в ходе лечения достигли устойчивого вирусологического ответа. Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey), адаптированного для применения в России Межнародным центром исследования качества жизни. Для этого каждому пациенту для заполнения выдавался вариант анкеты на бумажном носителе, включающий, помимо основных 11 вопросов, фамилию, имя, отчество и дату заполнения. 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Учитывая сложность математических вычислений основных показателей по опроснику SF-36, данные каждого теста с бумажного носителя переносились в компьютерную модель опросника SF-36 «Test SF-36 by JR ver.1.2». С ее помощью формировались основные и обобщенные показатели качества жизни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA» (версия 10.0). Для межгрупповых сравнений использовался *t*-критерий Стьюдента (при наличии нормального распределения) и параметрический критерий Вилкоксона (при его отсутствии). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность ошибки менее 5%).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 1,1$ лет, доминировал возраст от 41 до 65 лет — 81 (76,4%). Мужчин было достоверно больше женщин: 70 (66%) и 36 (34%; $p < 0,05$) соответственно. У мужчин преобладала латентная форма хронического гепатита С (уровень АЛТ не превышал норму), диагностиро-

ванная у 26 (37,1%) человек и низкая степень активности (уровень АЛТ оставался в диапазоне от 100 до 200 Ед/л), установленная у 22 (31,4%) больных. У женщин также превалировала латентная форма — 18 (50%) случаев, но на втором месте по частоте имела место минимальная степень активности (уровень АЛТ в пределах от 41 до 100 Ед/л) — 14 (38,9%) больных.

У всех пациентов до назначения противовирусной терапии выявлено снижение показателей как по шкалам, формирующим физический, так и психический уровни здоровья, прежде всего, за счет низкого уровня оценки общего состояния здоровья GH и психического здоровья MH ($40,43 \pm 13,83$ и $63,02 \pm 0,58$ соответственно). Также наблюдалось снижение значений шкалы жизненной активности VT — до $61,04 \pm 0,74$, что выражалось в ощущении пациентом чувства повышенной усталости и утомляемости (табл. 1). Кроме того, стоит отметить невысокие показатели по шкалам физического функционирования PF ($80,45 \pm 0,54$) и интенсивности боли BP ($74,11 \pm 0,96$), отражающие степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (ходьба или подъем по лестнице) и болевые ощущения, связанные с основным заболеванием. Полученные данные в целом согласуются с результатами других исследований [7, 8].

После окончания противовирусной терапии показатели по всем 8 шкалам были резко снижены в сравнении со значениями до ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном нарушении физического и психологического компонента здоровья. Это может быть обусловлено прежде всего длительностью курса терапии (24 недели), соблюдением строгой диеты, ограничением физических нагрузок и комплексным воздействием на организм препарата интерферона и рибавирина.

Стоит отметить существенное снижение по шкалам ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP ($39,62 \pm 2,55$; $p < 0,05$) и общее состояние здоровья GH в сравнении с показателями до лечения ($32,55 \pm 1,18$; $p < 0,05$), что выражается в существенном влиянии физического состояния на повседневную деятельность (работа, бытовые обязанности). Кроме того, заметно снизились значения шкал физического функционирования PF с $80,45 \pm 0,54$ до $58,30 \pm 0,81$ ($p < 0,05$) и интенсивности боли BP с $74,11 \pm 0,96$ до $60,87 \pm 1,21$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наибольшие изменения наблюдались в ухудшении психологического компонента здоровья. Все шкалы имеют крайне низкие оценки по сравнению с баллами, полученными до лечения. Так, наибольшее снижение наблюдалось по линии жизненной активности VT — в 2 раза по отношению к значениям до лечения и составило $28,39 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). Также в 2 раза снизился показатель ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE до $39,19 \pm 2,27$ ($p < 0,05$), предполагающий оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы

Таблица 1. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии

Table 1. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 106, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 106, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	80,45 ± 0,54	58,30 ± 0,81 *
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	91,04 ± 1,72	39,62 ± 2,55 *
BP интенсивность боли / Body Pain	74,11 ± 0,96	60,87 ± 1,21 *
GH общее состояние здоровья / General Health	40,43 ± 13,83	32,55 ± 1,18 *
VT жизненная активность / Vitality	61,04 ± 0,74	28,39 ± 0,45 *
SF социальное функционирование / Social Functioning	78,66 ± 1,12	63,88 ± 1,46 *
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	89,32 ± 2,89	39,19 ± 2,27 *
MH психическое здоровье / Mental Health	63,02 ± 0,58	34,45 ± 0,57 *
PH физический компонент здоровья / Physical Health	49,19 ± 0,54	38,81 ± 0,44 *
MH психический компонент здоровья / Mental Health	47,33 ± 0,39	30,79 ± 0,44 *

* — статистически значимые различия показателей качества жизни у больных до и после лечения, $p < 0,05$

Таблица 2. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии (мужчины)

Table 2. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy (men)

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 70, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 70, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	81,28 ± 0,59	60,57 ± 1,02 *
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	91,43 ± 2,28	44,29 ± 3,24 *
BP интенсивность боли / Body Pain	73,77 ± 1,28	61,68 ± 1,50 *
GH общее состояние здоровья / General Health	40,89 ± 1,65	34,71 ± 1,42 *
VT жизненная активность / Vitality	60,0 ± 0,83	27,57 ± 0,48 *
SF социальное функционирование / Social Functioning	76,77 ± 1,34	65,31 ± 1,82 *
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	84,77 ± 4,24	44,34 ± 3,15 *
MH психическое здоровье / Mental Health	64,23 ± 0,70	34,74 ± 0,76 *
PH физический компонент здоровья / Physical Health	48,62 ± 0,43	39,84 ± 0,53 *
MH психический компонент здоровья / Mental Health	46,74 ± 0,52	31,39 ± 0,60 *

* — статистически значимые различия показателей до и после лечения, $p < 0,05$

и другой повседневной деятельности, и в 1,5 раза отмечено понижение уровня психического здоровья MH ($34,45 \pm 0,57$; $p < 0,05$), характеризующего настроение, наличие депрессии, тревоги, общего показателя положительных эмоций.

Анализ результатов анкетирования пациентов мужского пола показал значительно сниженный уровень общего состояния здоровья GH до назначения этиотропного лечения ($40,89 \pm 1,65$) (табл. 2). При рассмотрении шкал психологического компонента здо-

ровья выявлено уменьшение баллов по направлениям: жизненная активность VT ($60,0 \pm 0,83$) и психическое здоровье MH ($64,23 \pm 0,70$), что указывает на большее угнетение психологического состояния на фоне основного диагноза. Однако стоит отметить достаточно высокий показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RF ($91,04 \pm 1,72$), что свидетельствует о незначительном влиянии, по мнению респондентов, их состояния здоровья на осуществление повседневной деятельности, вклю-

Таблица 3. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у больных хроническим гепатитом С до начала и после окончания противовирусной терапии (женщины)

Table 3. Indicators of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy (women)

Показатели качества жизни / Indicators of health-related quality of life	До лечения / before antiviral therapy n = 36, M ± m	После лечения / after antiviral therapy n = 36, M ± m
PF физическое функционирование / Physical Functioning	78,83 ± 1,04	53,89 ± 1,05*
RP ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием / Role Physical Functioning	90,28 ± 2,49	30,56 ± 3,83*
BP интенсивность боли / Body Pain	74,78 ± 1,34	59,28 ± 2,08*
GH общее состояние здоровья / General Health	39,56 ± 2,57	28,33 ± 1,99*
VT жизненная активность / Vitality	63,06 ± 1,45	30,0 ± 0,89*
SF социальное функционирование / Social Functioning	82,33 ± 1,89	61,08 ± 2,45*
RE ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием / Role Emotional Functioning	98,17 ± 1,29	29,17 ± 1,77*
MH психическое здоровье / Mental Health	60,67 ± 0,94	33,89 ± 0,81*
PH физический компонент здоровья / Physical Health	50,29 ± 1,34	36,81 ± 0,67*
MH психический компонент здоровья / Mental Health	48,49 ± 0,49	29,61 ± 0,55*

* — статистически значимые различия показателей до и после лечения, $p < 0,05$

чая работу. Итоговые баллы по физическому PH и психологическому MH компонентам здоровья все же отмечены на невысоком уровне ($49,19 \pm 0,54$ и $47,33 \pm 0,39$ соответственно).

Выявлены продолжающиеся изменения в отрицательную сторону показателей качества жизни после проведенного лечения у мужчин прежде всего по позициям общего состояния здоровья GH с $40,89 \pm 1,65$ до $34,71 \pm 1,42$ ($p < 0,05$). Также отмечено двукратное снижение уровня жизненной активности VT с $60,0 \pm 0,83$ до $27,57 \pm 0,48$ ($p < 0,05$) и ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RF с $91,43 \pm 2,28$ до $44,29 \pm 3,24$ ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены более чем в 1,5 раза пониженные значения ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE (с $84,77 \pm 4,24$ до $44,34 \pm 3,15$; $p < 0,05$) и психического здоровья MH (с $64,23 \pm 0,70$ до $34,74 \pm 0,76$; $p < 0,05$) (табл. 2).

Показатели качества жизни до назначения терапии у женщин имели также пониженные значения (табл. 3). Так, наибольшие отрицательные сдвиги отмечены по шкале общего состояния здоровья GH — $39,56 \pm 2,57$. Кроме того, незначительно снижены значения физического функционирования RF и интенсивности боли BP — $78,83 \pm 1,04$ и $74,78 \pm 1,34$ соответственно. В шкалах, формирующих психический компонент, наибольшие отрицательные значения получены по направлениям психического здоровья MH ($60,67 \pm 0,94$) и жизненной активности VT ($63,06 \pm 1,45$). Стоит отметить, что баллы по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE, находятся на практически максимальных значениях — $98,17 \pm 1,29$, отражающие положительное эмоциональное состояние

и, соответственно, отсутствие нарушений в ролевом функционировании (работа, повседневная деятельность) (табл. 3).

Наибольшие отрицательные изменения отмечены по следующим направлениям: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP (в 3 раза) с $90,28 \pm 2,49$ до $30,56 \pm 3,83$ ($p < 0,05$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE (в 3 раза) с $98,17 \pm 1,29$ до $29,17 \pm 1,77$ ($p < 0,05$), жизненная активность VT (в 2 раза) с $63,06 \pm 1,45$ до $30,0 \pm 0,89$ ($p < 0,05$) и психическое здоровье MH (в 2 раза) с $60,67 \pm 0,94$ до $33,89 \pm 0,81$ ($p < 0,05$) (табл. 3). Кроме того, стоит отметить итоговые низкие значения физического PH и психического MH компонентов здоровья ($36,81 \pm 0,67$ и $29,61 \pm 0,55$ соответственно).

Как видно, показатели шкал физического компонента здоровья у мужчин и женщин имели схожую тенденцию к снижению, однако стоит отметить чуть более низкие показатели физического функционирования PF, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием RP и общего состояния здоровья GH у женщин, но различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Уровень интенсивности боли чуть ниже у мужчин, но различия также не достоверны ($p > 0,05$).

Анализ показателей психического компонента здоровья выявил более высокие значения у женщин в таких шкалах, как жизненная активность VT, социальное функционирование SF и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE. Статистически достоверные отличия получены лишь по направлениям SF и RE ($p < 0,05$).

После окончания противовирусного лечения по всем шкалам физического компонента здоровья наблюдались более высокие показатели у мужчин. Достоверно значимые отличия ($p < 0,05$) получены по следующим направлениям: физическое функционирование PF, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP и общее состояние здоровья GH. По шкалам психического компонента здоровья показатели качества жизни у мужчин также превышают полученные значения у женщин, однако, достоверные отличия ($p < 0,05$) установлены лишь по шкале ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием RE.

Так, итоговый показатель физического здоровья PH до и после лечения выше у мужчин. Различия в уровне PH после курса терапии статистически достоверны ($p < 0,05$). Показатель психического компонента здоровья MH до лечения выше у женщин, однако, после противовирусной терапии он незначительно выше у мужчин, но полученные значения статистически недостоверны.

Заключение

Анализ оценки качества жизни пациентов с диагнозом хронический гепатит С показал, что после окончания комбинированной противовирусной терапии по всем шкалам физического компонента здоровья PH наблюдались более высокие показатели у мужчин, различия в уровне до и после курса терапии статистически достоверны ($p < 0,05$). Показатель психического компонента здоровья MH до лечения выше у женщин, однако, после лечения он незначительно выше у мужчин, но полученные значения статистически недостоверны. Полученные результаты свидетельствуют о значительном отрицательном влиянии лечения сочетанием препаратов прямого противовирусного действия, ПЭГ-интерферонов и рибавирина на оценку качества жизни пациентов, основанного на здоровье, а также о более благоприятной переносимости терапии у мужчин.

Литература/References:

- Новик А.А., Ионова Т.И. Исследования качества жизни в медицине. М.: Гэотар-Мед., 2004:112–120.
Novik A.A., Ionova T.I. Research the quality of life in medicine. M.: Geotar-Med., 2004:112–120. (In Russ.)
- Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. Качественная клиническая практика. 2010; 1:36–38.
Afanasyeva E.V. Evaluation of the quality of life associated with health. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika=Good Clinical Practice*. 2010;1:36–38. (In Russ.)
- Gandek B., Ware J. E. SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: the Health institute, New England Medical Center. 1993; 3:1–22.
- Метько Е.Е., Полянская А.В. Опросник SF-36 как метод оценки качества жизни человека. Электронный научный журнал «Априори. Серия: естественные и технические науки». 2018.
Metko E.E., Polyanskaya A.V. Questionnaire SF-36 as a method of assessing the quality of human life. *Electronic scientific journal «A priori. Series: Natural and Technical Sciences»*. 2018. (In Russ.)
- Турьянов М.Х., Хромченко О.М., Комарова Т.Ю. Качество жизни пациентов, инфицированных вирусом гепатита С. Последипломное медицинское образование на современном этапе. 2000:176–179.
Turyanov M.Kh., Khromchenko O.M., Komarova T.Yu. The quality of life of patients infected with hepatitis C. *Post-graduate Medical Education at the Present Stage*. 2000:176–179. (In Russ.)
- Horváth G., Keleti T., Makara M., Ungvari G.S., Gazdag G. Effect of hepatitis C infection on the quality of life. *Perspect. Psychiatr. Care*. 2018; 54(3):386–390.
- Spiegel B.M.R., Younossi Z.M., Hays R.D., Revicki D., Robbins S., Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *J. Hepatology*. 2005; 41(4):790–800.
- Bonkovsky H.L., Snow K.K., Malet P.F., Back-Madruga C., Fontana R. J., Sterling R.K., Kulig C.C., Di Bisceglie A.M., Morgan T.R., Dienstag J. L., Ghany M.G., Gretch D.R. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J. Hepatology*. 2007; 46(3):420–431.
- McHutchison J.G., Ware J.E., Bayliss M.S., Pianko S., Albrecht J.K., Cort S., Yang I., Neary M.P. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J. Hepatology*. 2001; 34(1):140–147.

Информация о соавторах:

Ситников Иван Германович (Ivan Sitnikov), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; MD, professor, head of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; sitnikov@ysmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

Бохонов Максим Сергеевич (Maxim Bohonov), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций, Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия; PhD, associate professor of the Department of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; MSBoh-anov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0611-7325>

Статья поступила 30.09.2019

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.