



# Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных

Бочкова Л. Г., Эйberman А. С., Черненко Ю. В.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

Лечение некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных остается актуальной проблемой в связи с риском тяжелых осложнений и высокой летальностью у этих пациентов. Поиск новых лечебных технологий, позволяющих уменьшить количество неблагоприятных исходов и улучшить качество жизни детей является одной из современных задач неонатологии.

**Цель** исследования: изучить клинические результаты применения лекарственного препарата Цитофлавин® (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин) в составе комплексной терапии при консервативном лечении НЭК у новорожденных.

**Материалы.** Под наблюдением находился 151 недоношенный новорожденный с НЭК I–II стадии. Основную группу составили 78 младенцев с НЭК, лечение которых включало цитофлавин. Группу сравнения составили 73 младенца с НЭК, лечение которых проводилось по традиционной схеме. **Результаты.** При анализе течения раннего неонатального периода выявлено, что продолжительность ИВЛ у детей основной группы была достоверно короче ( $36,3 \pm 4,9$  дней) по сравнению со второй группой ( $58,7 \pm 4,8$  дней). Восстановление пассажа кишечника у детей, получавших цитофлавин, произошло через  $62,4 \pm 11,0$  часа, что значительно быстрее, чем в группе сравнения ( $98,2 \pm 10,4$  часа). Количество детей в основной группе, переведенных в хирургическое отделение (6,41%) было значительно меньше по сравнению с количеством тяжелых осложнений во второй группе (15,06%).

**Заключение.** Положительным результатом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является достоверное укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания и снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит, цитофлавин

## Efficacy of Metabolic Therapy in the Complex Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborns

Bochkova L. G., Eiberman A. S., Chernenkov Y. V.

Saratov State Medical University of V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

Treatment of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns remains an urgent problem due to the risk of severe complications and high mortality in these patients. The search for new therapeutic technologies to reduce the number of adverse outcomes and improve the quality of life of children is one of the modern tasks of neonatology. The **aim** of the study was to study the clinical results of the use of Cytoflavin® (succinic acid, inosine, nicotinamide, riboflavin) as part of complex therapy in the conservative treatment of NEC in newborns. **Materials.** A total of 151 premature newborns with stage I–II NEC were monitored. The study group consisted of 78 infants with NEC whose treatment included cytoflavin. The comparison group consisted of 73 infants with NEC who were treated according to the traditional regimen. **Results.** When analyzing the course of the early neonatal period, it was revealed that the duration of mechanical ventilation in the children of the main group was significantly shorter ( $36.3 \pm 4.9$  days) compared to the second group ( $58.7 \pm 4.8$  days). Restoration of intestinal passage in children treated with cytoflavin occurred in  $62.4 \pm 11.0$  hours, which is significantly faster than in the comparison group ( $98.2 \pm 10.4$  hours). The number of children in the study group transferred to the surgical department (6.41%) was significantly lower compared to the number of severe complications in the second group (15.06%). **Conclusion.** A positive result of the effect of metabolic therapy with the use of cytoflavin on the course of NEC in newborns is a significant shortening of the duration of their treatment with subsequent transfer to a physiological method of nutrition and a decrease in the incidence of severe surgical complications.

**Keywords:** premature newborns, necrotizing enterocolitis, cytoflavin

**Для цитирования:** Бочкова Л.Г., Эйberman А.С., Черненко Ю.В. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении некротизирующего энтероколита у новорожденных. Детские инфекции. 2024; 23(1):25-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-25-28

**For citation:** Bochkova L.G., Eiberman A.S., Chernenkov Y.V. Efficacy of Metabolic Therapy in the Complex Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborns. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):25-28. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-25-28

### Информация об авторах:

Эйberman Александр Семенович (Eiberman A.), д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Россия; aberman@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5663-9220>

Бочкова Лариса Геннадьевна (Bochkova L.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; [Lu\\_lg@mail.ru](mailto:Lu_lg@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4634-3696>

Черненко Юрий Валентинович (Chernenkov Yu.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; [chernenkov64@mail.ru](mailto:chernenkov64@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

Некротизирующий энтероколит (НЭК) остается наиболее сложной и наименее изученной проблемой недоношенных детей, причем 7% из них — дети с массой тела при рождении от 500 до 1500 г с гестационным возрастом менее 32 недель.

Ведущим звеном в патогенезе НЭК считается гипоксия и нарушение брыжеечного кровотока, которые способствуют нарушению структуры слизистого слоя ки-

шечника, проникновению микробов в кровеносные сосуды. Последующий цитокиновый каскад с развитием воспалительной реакции кишечника усугубляет процесс нарушения целостности кишечной стенки вплоть до её некроза [1, 2]. Учитывая высокий уровень смертности (20–30%), актуальным является внедрение перспективных фармакологических решений, позволяющих ограничить очаг поражения кишечной стенки и снизить час-

тоту тяжелых осложнений у недоношенных новорожденных [3, 4, 5].

Гипоксия плода развивается вследствие патологического течения беременности и приводит к рождению недоношенного ребенка с дыхательными нарушениями. Глубоконедоношенный новорожденный не способен адекватно пережить массивную перестройку кровообращения, что приводит к гемодинамическим расстройствам. В результате присоединения метаболического ацидоза усугубляется нарушение кровообращения во всех тканях, включая кишечник [6, 7, 8].

В настоящее время в качестве эффективных антигипоксантов рассматриваются лекарственные препараты, содержащие естественные метаболиты и регуляторы интрацеллюлярного энергетического обмена. К таким лекарственным средствам можно отнести препарат Цитофлавин® (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин) (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург) который является одним из немногих цитопротекторов, эффективность и безопасность которых для новорожденных была оценена с позиций доказательной медицины [4, 9]. Учитывая его многокомпонентный состав можно предполагать наличие различных путей оптимизации процессов биологического окисления в цикле Кребса, что позволяет считать Цитофлавин® высокоэффективным средством для устранения нарушений функциональной активности слизистой оболочки и мышечной стенки кишечника при их ишемии [10].

**Цель** исследования: изучить клинические результаты применения лекарственного препарата Цитофлавин® в составе комплексной терапии при консервативном лечении НЭК у новорожденных.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 151 недоношенный новорожденный с НЭК I—II стадии, получавших лечение в ОРИТН Перинатального центра г. Саратова с 2019 по 2023 г. Для изучения клинической эффективности Цитофлавина® были выделены две группы недоношенных с длительными метаболическими нарушениями по данным кислотно-основного состояния (КОС).

Критериями включения служили клинико-рентгенологические данные, подтверждающие I—II стадию НЭК в соответствии с клиническими рекомендациями «Диаг-

ностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом» [6].

Одним из наиболее достоверных маркеров тяжести состояния, позволяющим прогнозировать эффективность терапии и исход, является концентрация лактата в плазме крови, которую определяли методом иммуно-турбодиметрии на аппарате COBAS.

I группу (основную) составили 78 младенцев с НЭК, которым на фоне базисной интенсивной терапии для профилактики и лечения церебральной ишемии вводился раствор цитофлавина из расчета 2 мл на 1 кг массы тела в сутки внутривенно капельно, в растворе 10% глюкозы в соотношении 1:5 в течение 5 суток согласно рекомендациям для лечения недоношенных. II группу (сравнения) составили 73 младенца с НЭК, лечение которых также проводилось по традиционной схеме в соответствии с клиническими рекомендациями [6]. Характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1.

66,7% новорожденных в основной группе и 65,7% — в группе сравнения родились в состоянии тяжелой интранатальной асфиксии с оценкой по шкале Апгар 3—5 баллов.

У всех детей в основной группе и 97,2% детей в группе сравнения неонатальная адаптация осложнилась церебральной ишемией и синдромом дыхательных расстройств. Новорожденным с дыхательными расстройствами проводилась респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких методом СРАР. Показанием к применению препарата Цитофлавин® согласно инструкции по медицинскому применению МЗ РФ (001046)-(ПГ-RU) являлась церебральная ишемия на фоне декомпенсированного ацидоза.

Для оценки эффективности и безопасности препарата Цитофлавин® в послеоперационном периоде учитывали скорость восстановления жизненно важных функций, восстановления пассажа по кишечнику, а также частоту развития тяжелых форм НЭК, потребовавших дальнейшего хирургического лечения.

Клинические характеристики новорожденных с НЭК в основной группе сравнивали с показателями у младенцев из второй группы с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость показателей определялась как  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика исследуемых групп новорожденных ( $M \pm m$ )  
**Table 1.** Comparative characteristics of the studied groups of newborns ( $M \pm m$ )

Клинические характеристики новорожденных	Основная группа (I) $n$ (%) или ( $M \pm m$ ) $n = 78$	Группа сравнения (II) $n$ (%) или ( $M \pm m$ ) $n = 73$	Значимость (Р-критерий)
Вес при рождении, г	1342 ( $\pm 639$ )	1347 ( $\pm 632$ )	0,99
Гестационный возраст (ГВ), недели	29,1 ( $\pm 4,0$ )	29,3 ( $\pm 3,9$ )	0,97
Длительность пребывания в ОРИТН, дни	7,4 $\pm 1,8$	10,7 $\pm 1,2$	0,13
Продолжительность ИВЛ, дни	36,3 $\pm 4,9$	58,7 $\pm 4,8$	0,001 *
Восстановление пассажа кишечника, часы	62,4 $\pm 11,0$	98,2 $\pm 10,4$	0,01 *

\* — различия между группами достоверны по t-критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ )

## Результаты и их обсуждение

При анализе течения раннего неонатального периода выявлено, что продолжительность ИВЛ у детей основной группы ( $36,3 \pm 4,9$  дней) была достоверно короче ( $p < 0,001$ ) по сравнению со второй группой новорожденных ( $58,7 \pm 4,8$  дней).

Восстановление пассажа кишечника у детей, получавших цитофлавин, произошло через  $62,4 \pm 11,0$  часов, что значительно быстрее ( $p = 0,01$ ), чем в группе сравнения ( $98,2 \pm 10,4$  часа). Это позволило в дальнейшем раньше перевести этих младенцев на энтеральное питание с последующей стабилизацией их роста и развития. Соответственно, количество детей в основной группе, переведенных в хирургическое отделение (5 — 6,41%) также было достоверно меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с количеством тяжелых осложнений во второй группе (11 — 15,06%).

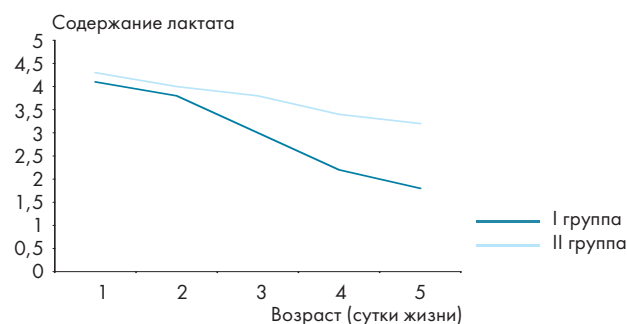
При поступлении для лечения содержание лактата в плазме новорожденных у детей I и II группы было практически одинаковым и составило  $4,1 \pm 1,3$  и  $4,3 \pm 1,1$  ммоль/л соответственно. В последующем в группе детей, получавших цитофлавин, на 5-е сутки лечения содержание лактата составило  $0,9 \pm 1,2$  ммоль/л, что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) уровня лактата во II группе ( $3,3 \pm 0,01$  ммоль/л).

Динамика изменения концентрации лактата в плазме крови свидетельствует о быстрой нормализации кислотно-основного состояния (КОС) у пациентов I группы в первые дни жизни при коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза (рис. 1).

Нормализация КОС у пациентов I группы в первые сутки лечения происходила более интенсивно благодаря коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза. При этом к концу 2-х суток жизни показатели сохранялись в пределах нормальных значений (pH 7,30) до окончания 5-дневного курса терапии. В группе сравнения такого уровня КОС удалось достичь только в конце 3-х суток.

Кроме того, у детей из основной группы стало возможным снижение концентрации кислорода в газовом потоке до 25% уже в первые сутки, что свидетельствует о нормализации газообмена. Это позволило в дальнейшем использовать газовую смесь, содержащую более низкие концентрации кислорода. У детей группы сравнения концентрация  $O_2$  в дыхательной смеси была достоверно более высокой (55%), что подтверждается данными транскутанного мониторинга сатурации кислорода ( $SpO_2$ ).

К.Ш. Салиховой и соавт. в 2021 г. было изучено влияние препарата Цитофлавин® на характер послеоперационного состояния метаболизма у новорожденных с НЭК. Результаты этого исследования показали высокую эффективность цитофлавина в составе комплексной терапии при хирургическом лечении НЭК. Авторами также были отмечены быстрая нормализация показателей КОС и снижение потребности в высоких концентрациях кислорода при проведении респираторной поддержки, что соответствует полученным нами результатам [4].



**Рисунок 1.** Содержание лактата в крови новорожденных (ммоль/л)

(различия между группами достоверны:  $P < 0,05$ )

**Figure 1.** Lactate content in the blood of newborns (mmol/l)  
 $P < 0,05$

И.В. Виноградовой и соавт. [9] был проанализирован опыт применения препарата Цитофлавин® у недоношенных детей с кардиореспираторными расстройствами. Отмечены сходные положительные показатели: нормализация КОС в течение суток от начала лечения и выраженный кардиоцитопротективный эффект.

Полученные нами результаты подтверждают положительное воздействие цитофлавина на метаболический компонент КОС с последующей нормализацией тканевого дыхания и брыжеечной перфузии.

Использование цитофлавина в комплексной терапии при НЭК у новорожденных способствует снижению тяжести тканевой гипоксии вследствие нормализации потребления кислорода.

Положительным итогом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания, а также снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

Применение цитофлавина у новорожденных с НЭК улучшает тканевую перфузию с нормализацией показателей КОС, что снижает риск гипероксии на фоне респираторной терапии.

Следует отметить, что у пациентов I группы в первые сутки лечения происходила быстрая нормализация КОС благодаря коррекции метаболического компонента смешанного ацидоза. При этом к концу 2-х суток жизни показатели сохранялись в пределах нормальных значений (pH 7,30) до окончания 5-дневного курса терапии. В группе сравнения такого уровня КОС удалось достичь только в конце 3-х суток.

Кроме того, у детей из основной группы стало возможным снижение концентрации кислорода в газовом потоке до 25% уже в первые сутки, что свидетельствует о нормализации газообмена. Это позволило в дальнейшем использовать газовую смесь, содержащую более низкие концентрации кислорода. У детей группы сравнения (без использования цитофлавина) концентрация кислорода в дыхательной смеси была достоверно более высокой (55%), что подтверждалось данными транскутанного мониторинга сатурации кислорода ( $SpO_2$ ).

## Заключение

Полученные данные подтверждают положительный результат воздействия цитофлавина на метаболический компонент КОС с последующей нормализацией тканевого дыхания. Использование цитофлавина в комплексном лечении при НЭК у новорожденных способствует снижению тяжести тканевой гипоксии вследствие нормализации потребления кислорода.

## Список литературы:

1. Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Камилова А.Т., Хасанова С.С. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(6):58–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62
2. Savarino G., M. Carta, M. Cimador, A. Corsello, M. Giuffrè, et al. Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:226. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01180-8>
3. Саркисян Е.А., Шумилов П.В., Никогосян К.В., Хандамирова О.О., Демьянова Т.Г. Современные подходы к профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(3): 20–29. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-3-20-29
4. Салихова К.Ш., Рустамова М.Ш., Салимов Ш.Т., Абдусаматов Б.З. Влияние цитофлавина на эффективность интенсивной терапии новорожденных с некротизирующим энтероколитом. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 63–67. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-63-67
5. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp. Biol. Med.* 2020; 245(2):85–95. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
6. Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Рюмина И.И., Нароган М.В., Грошева Е.В., Ионов О.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Хаматханова Е.М. Диагностика и консервативное лечение новорожденных с некротизирующим энтероколитом (проект клинических рекомендаций). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014; 2(4): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
7. Ионов О.В., Шарофутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р., Костерина Е.Е., Шакая М.Н., Безлепкина М.Б., Рындин А.Ю., Припутневич Т.В., Бембева Б.О., Дорофеева Е.И., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(1):28–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
8. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):418.
9. Виноградова И.В., Белова А.Н., Краснов М.В., Емельянова Н.Н., Богданова Т.Г., Виноградов Д.А., Виноградов В.С. Опыт применения цитофлавина у глубоко недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(2):100–104. doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-100-104
10. Ковальчук В.В., Зуева И.Б., Нестерин К.В., Верулашвили И.В., Кортушвили М.Г. Применение препарата цитофлавин в неонатологии и педиатрии как фактор повышения эффективности терапии пациентов с поражением центральной нервной системы различной этиологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(5–2):46–50. doi.org/10.17116/jnevro20181185246

Применение цитофлавина у новорожденных с НЭК улучшает тканевую перфузию с нормализацией показателей КОС, что снижает риск гипероксии на фоне респираторной терапии.

Результатом воздействия метаболической терапии с применением цитофлавина на течение НЭК у новорожденных является укорочение сроков их лечения с последующим переводом на физиологический способ питания, а также снижение частоты развития тяжелых хирургических осложнений.

## References:

1. Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I., Kamilova A.T., Khasanova S.S. [Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns.] *Ros. Vestnik Perinatol. i Pediatr.* 2021; 66(6):58–62. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62
2. Savarino G., M. Carta, M. Cimador, A. Corsello, M. Giuffrè, et al. Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:226. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01180-8>
3. Sarkisyan E.A., Shumilov P.V., Nikoghosyan K.V., Khandamirova O.O., Demyanova T.G. Current approaches to prevention of necrotizing enterocolitis in premature newborns. *Vopr. Det. Dietol.=Pediatric Nutrition*. 2022; 20(3): 20–29. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2022-3-20-29
4. Salikhova K.Sh., Rustamova M.Sh., Salimov Sh.T., Abdusamatov B.Z. Impact of cytoflavin on the efficacy of intensive therapy in newborns with necrotizing enterocolitis. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii=Clinical Practice in Pediatrics*. 2021; 16(6): 63–67. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-63-67
5. Meister A.L., Doheny K.K., Travagli R.A. Necrotizing enterocolitis: it's not all in the gut. *Exp. Biol. Med.* 2020; 245(2):85–95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
6. Dorofeyeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A., Ryumina I.I., Narogan M.V., Grosheva E.V., Ionov O.V., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., Khamatkhanova E.M. Diagnosis and Conservative Treatment of Necrotizing Enterocolitis in Newborn (project of clinical practice guidelines). *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2014; 2(4):84–92. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-87-94>
7. Ionov O.V., Sharafutdinova D.R., Balashova E.N., Kirtbaya A.R., Kosterina E.E., Shakaya M.N., Bezlepkin M.B., Ryndin A.Yu., Priputnevich T.V., Bembeeva B.O., Dorofeyeva E.I., Zubkov V.V., Degtyarev D.N. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2023; 11(1):28–41. (In Russ.) doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41
8. Wang F.S., Yu M.L., Li W.Z., Hong K., Bin X., Wang G.H. Intestinal tract and parenteral multi-organ sequential pathological injury caused by necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):418.
9. Vinogradova I.V., Belova A.N., Krasnov M.V., Emelianova N.N., Bogdanova T.G., Vinogradov D.A., Vinogradova V.S. Experience with cytoflavin used in extremely premature infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(2):100–104. (In Russ.) doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-100-104
10. Koval'chuk V.V., Zueva I.B., Nesterin K.V., Verulashvili I.V., Kortushvili M.G. The use of cytoflavin in neonatology and pediatrics as a factor improving therapeutic efficacy in patients with central nervous system lesions of various etiology. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(5–2):46–50. (In Russ.) doi.org/10.17116/jnevro20181185246

Статья поступила 25.11.2023

**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.