

О.Є. Абатуров, І.Л. Височина, Н.М. Токарева

Алгоритм дифференційованого вибору лікарських засобів при терапії гострого простого бронхіту у дітей

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

PERINATOLOGIYA AND PEDIATRIYA.2019.2(78):46-50; doi 10.15574/PP.2019.78.46

Мета — розробити алгоритм дифференційованого вибору лікарських засобів для терапії гострого простого бронхіту (ГПБ) у дітей на стаціонарному етапі надання медичної допомоги та вивчити ефективність зазначеного алгоритму.

Пацієнти та методи. На основі кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда розроблено алгоритм дифференційованого вибору лікарських засобів (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотичні бактерії *Bacillus subtilis*; бактеріальні лізати OM-85; екстракт листя плюща звичайного) для терапії дітей з ГПБ.

Результати. Дифференційоване призначення лікарських засобів при ГПБ у дітей сприяло швидшому нівелюванню розвитку катарального і запального синдромів, відновленню показників неспецифічного імунітету. За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я алгоритму дій лікаря за необхідності підсилення стандартної терапії ГПБ у дітей, ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату становила 75–86%.

Висновки. Особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, їх клініко-анамнестичні характеристики та динаміка перебігу ГПБ за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS) обґрунтовують необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах стаціонарного лікування.

Патогенетично обґрунтовано можливість введення препаратів рекомбінантних інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листя плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на основі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки ГПБ за шкалою BSS.

Ключові слова: гострий бронхіт, діти, алгоритм дифференційованого лікування.

Algorithm of differential choice of medicines in the therapy for acute simple bronchitis in children

O.Ye. Abatur, I.L. Vysochyna, N.M. Tokarieva

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Purpose — to develop and study the effectiveness of the author's algorithm of differential choice as regards medicines in the inpatient therapy for acute bronchitis in children.

Patients and methods. On the basis of correlation analysis and sequential Wald's analysis, the algorithm of differential choice of medicines (recombinant interferon alpha-2β; probiotic agent *Bacillus subtilis*; bacterial lysates OM-85; Ivy extract) which are to be used in management of children with acute simple bronchitis (ASB) was developed.

The differential administration of medicines for management of ASB in children was shown to lead to the faster resolution of catarrhal and inflammatory syndromes, as well as contribute to the restoration of non-specific immunity indicators. The results of introduction of the algorithm of doctor's actions into healthcare practice have demonstrated that the estimated effectiveness of usage and likelihood of acquiring the final result are equal to 75–86%.

Conclusions. Features of functioning of the system of non-specific respiratory tract defense in children of 1 to 6 years old with ASB, their clinical and anamnesic characteristics, as well as dynamics of ASB course according to BSS justify the necessity to reinforce standard inpatient therapy of ASB.

The administration of recombinant interferon, probiotic agents, bacterial lysates and Ivy extract for children of 1 to 6 years old with ASB in order to restore non-specific immunity was pathogenetically justified based on proved clinical and immunologic effectiveness along with their influence on major clinical signs of acute bronchitis according to Bronchitis severity score (BSS).

Key words: acute bronchitis, children, algorithm of differential treatment.

Алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств при лечении острого простого бронхита у детей

А.Е. Абатуров, И.Л. Височина, Н.М. Токарева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Цель — разработать алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств для лечения острого простого бронхита (ОПБ) у детей на стационарном этапе оказания медицинской помощи и изучить эффективность этого алгоритма.

Пациенты и методы. На основании корреляционного анализа и последовательного анализа Вальда разработан алгоритм дифференцированного выбора лекарственных средств (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотическіе бактерии *Bacillus subtilis*; бактеріальніе лизаты OM-85, екстракт листьев плюща обыкновенного) для лечения ОПБ у детей.

Результаты. Дифференцированное назначение лекарственных средств при ОПБ у детей способствовало более быстрому нивелированию развития катарального и воспалительного синдромов, восстановлению показателей неспецифического иммунитета. По результатам внедрения в практическое звено здравоохранения алгоритма действий врача, при необходимости усиления стандартной терапии ОПБ у детей, эффективность использования и вероятность получения конечного результата составила 75–86%.

Выводы. Особенности работы системы неспецифической защиты респіраторного тракта у детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОПБ, их клиничко-анамнестическіе характеристики и динамика течения ОПБ по шкале тяжести проявлений заболевания (BSS) обосновывают необходимость усиления стандартной терапии ОПБ в условиях стационарного лечения.

Патогенетическіе обоснована возможность включения препаратов рекомбінантних інтерферонов, пробіотиків, бактеріальних лизатів и экстракта листьев плюща у детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОПБ, с целью восстановления показателей неспецифического иммунитета, на основании доказанной их клиничко-імунологіческой эффективности и влияния на основные клиническіе признаки острого бронхита по шкале BSS.

Ключевые слова: острый бронхит, дети, алгоритм дифференцированного лечения.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) становлять соціальну, медичну та економічну проблему, що залишається актуальною упродовж багатьох десятиліть. У світі у структурі дитячої інфекційної патології саме ГРВІ становлять до 80%, і немає тенденції до зниження їх частоти.

Гострий простий бронхіт (ГПБ) є однією з основних причин амбулаторного звернення до лікаря первинної ланки та педіатра [5]. Тому особливого значення у вирішенні питання контролю захворюваності на ГРВІ та ГПБ у дитячій популяції набувають заходи щодо визначення дієвих схем раціонального лікування та ведення цих пацієнтів, особливо в умовах стаціонару. За даними літератури, розвиток патологічного процесу при ГРВІ та ГПБ пов'язаний зі зниженням рівня мукозального імунітету [2, 7, 8] та особливостей функціонування як протимікробних пептидів, так і системи інтерферонів.

Сьогодні спостерігається збільшення ГПБ із тривалим перебігом, значним відсотком ускладнень і неефективністю антибактеріальної терапії, що визначає актуальність розробки нових підходів до лікування цих пацієнтів. Насамперед це стосується можливостей, пов'язаних зі знаннями та пошуком нових стратегій лікування, що базуються на вивченні неспецифічних механізмів та обґрунтуванні призначення препаратів, спрямованих на відновлення функціонування системи мукозального імунітету та системи інтерферону. Фундаментальні відкриття з питань функціонування неспецифічних механізмів захисту респіраторного тракту змінили парадигму патогенетичного континууму розвитку інфекційного процесу [2, 7, 8, 10].

Мультифакторна залежність інформативно значущих клініко-анамнестичних, лабораторних та імунологічних факторів, що визначають перебіг і стан сприйнятливості лікування ГПБ у дітей, є однією з основних причин, що утруднює оцінку ефективності різних схем лікування, а багатфакторна залежність структування феномену, що вивчається, створює об'єктивні умови для виникнення як діагностичних, так і прогностичних помилок лікаря.

Мета дослідження — розробити алгоритм диференційованого вибору лікарських засобів для терапії ГПБ у дітей на стаціонарному етапі надання медичної допомоги та вивчити ефективність зазначеного алгоритму.

Матеріали та методи дослідження

На основі кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда розроблено алгоритм диференційованого вибору лікарських засобів (рекомбінантний інтерферон альфа-2β; пробіотичні бактерії *Bacillus subtilis*; бактеріальні лізати ОМ-85; екстракт листя плюща звичайного) для терапії дітей, хворих на гострий простий бронхіт (ГПБ).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

За нашими даними, серед причин госпіталізації домінують повторні епізоди ГПБ (40%). Тяжкість захворювання обумовлена проявами гіпертермічного синдрому, фебрильними судомними та проявами функціональних дихальних розладів у пацієнтів молодшого віку, а в дітей дошкільного віку основним обтяжливим фактором є нашарування бактеріальної інфекції та загострення хронічних (супутніх) вогнищ інфекції.

В усіх дітей із ГПБ захворювання починається гостро і проявляється у вигляді катарального і запального синдромів. У симптоматичній структурі проявів ГПБ переважають кашель (2,4–2,7 балу) і вологі різнокаліберні розсіяні хрипи (2,3–2,9 балу за шкалою BSS). Тяжкість стану дітей основної групи спостереження з ГПБ при надходженні до стаціонару обумовлена виразністю та тривалістю основних клінічних синдромів захворювання, насамперед синдромом інтоксикації, проявами катарального синдрому та гіпертермії. Легкий перебіг ГПБ відмічається лише у 5% дітей, середньої тяжкості — у 60% дітей, тяжкий — у 35%.

У попередніх наших публікаціях описані особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, зокрема: особливості мукозального імунітету та системи інтерферонів (ГПБ супроводжується фазовою зміною вмісту інтерферонів та антимікробних молекулярних компонентів мукозального захисту респіраторного тракту); їх клініко-анамнестичні характеристики (класичним проявом ГПБ у дітей є поєднання катарального та загальнозапального синдрому); динаміка перебігу ГПБ (за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS), най-

Таблиця 1

Порівняння клінічних ефектів (шкала BSS) введення різних лікарських засобів до стандартної терапії гострого простого бронхіту

Препарат	Кашель	Мокротиння	Хрипи	Біль при кашлі	Диспное
Препарат IFN α -2 β	+	+	+	-	+
Пробіотичний препарат <i>Bacillus subtilis</i>	+	-	+	-	+
Бактеріальні лізати ОМ-85	+	-	+	-	+
Екстракт листя плюща	+	-	+	-	+

Таблиця 2

Порівняння імунологічних ефектів різних лікарських засобів, введених до стандартної терапії гострого простого бронхіту в дітей віком від 1 до 6 років

Препарат	HNP1-3 (ротоглоткова рідина)	LF (ротоглоткова рідина)	IFN- γ (ротоглоткова рідина)	IFN- γ (сироватка крові)	IFN- α (сироватка крові)
Рекомбінантний IFN α -2 β	-	↑	-	↓	-
Пробіотичний препарат <i>Bacillus subtilis</i>	-	↑	-	↓	-
ОМ-85	-	-	-	-	↑
Екстракт листя плюща	-	↑	-	-	-

більш стійкою ознакою ГПБ років є кашель, а максимально регресивною ознакою – аускультативно визначальні хрипи) за всіма напрямками розвитку патологічного процесу, що обґрунтовує необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах стаціонарного лікування [3, 4].

Нами патогенетично обґрунтована можливість включення препаратів рекомбінантних інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листя плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на підставі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки гострого бронхіту за шкалою BSS [3, 4].

Порівняння за валідною шкалою BSS клінічних ефектів додавання різних лікарських засобів до стандартної терапії ГПБ, зокрема, препарату інтерферону (IFN) α -2 β , пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis*, бактеріального лізату ОМ-85 та екстракту листя плюща (табл. 1), можливість використання яких обґрунтована в наших численних публікаціях, дає змогу підвищити ефективність надання медичної допомоги дітям із ГПБ в умовах стаціонарного лікування [1, 2, 3, 4].

Слід зазначити, що, з клінічної точки зору оцінки ефективності можливості підсилення стандартної терапії, сукупні ефекти контролю всіх заявлених симптомів ГПБ за шкалою BSS [17], яка визначає насамперед тяжкість захворювання [17, 20], найбільш характерні для препарату рекомбінантного інтерферону, причому його особливе місце серед усіх препаратів пов'язане з впливом на розрідження мокротиння (табл. 1).

За нашими даними, жоден препарат не впливає на прояви болю під час кашлю в дітей з ГПБ віком від 1 до 6 років, що, можливо, пов'язано з об'єктивними труднощами описання цієї скарги в пацієнтів молодшого та дошкільного віку. Призначення рекомбінантного інтерферону або пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* або бактеріальних лізатів хворим на ГПБ, за даними шкали BSS, сприяє швидшому регресу клінічних проявів захворювання і попереджає розвиток затяжного перебігу [3, 4].

Слід зазначити, що всі препарати однаково впливають на складові контролю основних клінічних ознак ГПБ (кашель, аускультативно визначальні хрипи, диспное), що обумовлює необхідність подальшого аналізу основних імунологічних ефектів молекул, використаних відповідно до завдань дійсного дослідження.

Порівняння імунологічних ефектів різних препаратів для підсилення саногенезу ГПБ у пацієнтів віком від 1 до 6 років, які проходили лікування в умовах стаціонару, наведено в таблиці 2.

За нашими даними, застосування рекомбінантного інтерферону або пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* сприяє зниженню продукції IFN- γ в сироватці крові та підвищенню лактоферину в ротоглотковій рідині; а застосування бактеріальних лізатів – підвищенню IFN- α у сироватці крові.

Введення рекомбінантного інтерферону до стандартної терапії ГПБ у дітей віком від 1 до 6 років достовірно змінює клінічні прояви за шкалою BSS у динаміці перебігу захворювання та зумовлює більш контрольований перебіг запалення в організмі дитини на рівні

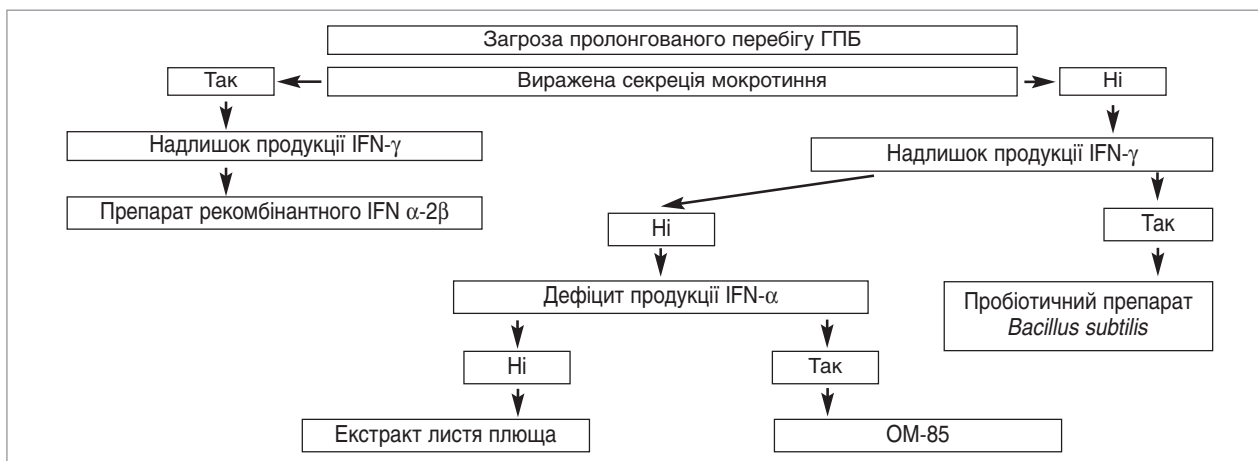


Рис. 1. Алгоритм диференційованого вибору різних препаратів для підсилення саногенезу гострого простого бронхіту в дітей віком від 1 до 6 років

протективного імунітету, що пов'язано зі змінами вмісту лактоферину, і на рівні клініко-імуннологічного патерну [2, 3] має подібні характеристики з ефективністю терапії, підсиленої пробіотичним препаратом *Bacillus subtilis* та екстрактом плюща звичайного. Однак ці ефекти досягаються в кожному окремому випадку через власні унікальні зміни кореляційної матриці взаємозв'язків між імунними показниками. Зокрема, для препаратів рекомбінантного інтерферону та пробіотичного препарату *Bacillus subtilis* підтверджено ефективність та контроль запалення з підвищенням антибактеріального імунітету [3, 4, 12, 18].

За даними таблиці 2 і результатами оцінки імуннологічної ефективності різних лікарських засобів, застосовуваних для підсилення саногенезу ГПБ у дітей віком від 1 до 6 років, препарати рекомбінантного інтерферону та пробіотичного препарату виявили ефективність та контроль запалення з підвищенням антибактеріального імунітету [2, 3, 4].

Застосування в терапії бактеріальних лізатів OM-85 у дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ сприяє швидшому зменшенню клінічних ознак захворювання з високим рівнем достовірності, що пов'язано з динамікою клінічних проявів за шкалою BSS, тоді як імуннологічна ефективність такого лікування пов'язана з достовірно вищим рівнем приросту вмісту IFN- α у цих дітей майже удвічі до періоду реконвалесценції, а це свідчить про підсилення першої ланки імунного захисту [2, 4, 10]. Бактеріальний лізат OM-85 суттєво впливає на рівень IFN- α , підсилюючи тим самим першу ланку імунного захисту [4].

Імуннологічний вплив екстракту листя плюща звичайного обумовлений впливом на

концентрацію лактоферину в ротоглотковій рідині, тобто екстракт листя плюща звичайного чинить антибактеріальну дію [2, 4, 10].

За результатами кореляційного аналізу, вищеописані імуннологічні ефекти досягаються через зміни кореляційних матриць взаємозв'язків між імунними показниками, різними для кожного виду лікування.

У результаті узагальнення отриманих нами даних удосконалено терапевтичні заходи та розроблено алгоритм диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування ГПБ на етапі стаціонарного ведення пацієнтів (рис. 1).

Відповідно до запропонованого алгоритму дій, у групі дітей із ГПБ оцінюють інтенсивність секреції мокротиння і рівень продукції IFN- α та IFN- γ .

Якщо секреція мокротиння виражена і відмічається надлишок продукції IFN- γ , то рекомендують рекомбінантний інтерферон.

Якщо секреція мокротиння не виражена і спостерігається надлишок продукції IFN- γ , то застосовують пробіотичний препарат *Bacillus subtilis*.

Якщо секреція мокротиння не виражена і виявляється дефіцит IFN- α , призначають бактеріальний лізат OM-85.

У разі відсутності мокротиння та нормального рівня продукції IFN- α рекомендують екстракт листя плюща звичайного.

За результатами впровадження в практичну ланку охорони здоров'я вищенаведеного алгоритму дій лікаря за необхідності підсилення стандартної терапії ГПБ у дітей, ефективність використання та вірогідність отримання кінцевого результату становить 75–86%.

Таким чином, зазначений алгоритм слід використовувати для попередження тривалого

перебігу ГПБ під час лікування захворювання в дітей віком від 1 до 6 років, отже, застосування диференційованого вибору препаратів у лікуванні ГПБ сприяє сприятливому перебігу захворювання.

Висновки

Особливості роботи системи неспецифічного захисту респіраторного тракту в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, їх клініко-анамнестичні характеристики та динаміка перебігу ГПБ за шкалою тяжкості проявів захворювання (BSS) обґрунтовують необхідність підсилення стандартної терапії ГПБ в умовах їх стаціонарного лікування.

Патогенетично нами обґрунтовано можливість включення препаратів рекомбінантних

інтерферонів, пробіотиків, бактеріальних лізатів та екстракту листів плюща в дітей віком від 1 до 6 років із ГПБ, для відновлення показників неспецифічного імунітету, на підставі доведеної їх клініко-імунологічної ефективності та впливу на основні клінічні ознаки ГПБ за шкалою BSS.

Узагальнення отриманих нами результатів, проведення кореляційного аналізу та послідовного аналізу Вальда дали змогу розробити алгоритм диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування ГПБ та удосконалити терапевтичні заходи на етапі стаціонарного ведення пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Агафонова ЕА, Крючко ТА. (2016). Пробиотики и врачебная практика. Харьков: Планета-Принт: 128.
- Абатуров АЕ, Юлиш ЕИ. (2007). Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Ч. 1. Здоровье ребенка. 5 (8): 71—76.
- Абатуров ОЕ, Токарева НМ. (2018). Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* для лечения острого простого бронхита у детей. Современная педиатрия. 6 (94): 84—87.
- Агафонова ОО, Токарева НМ. (2019). Прогнозування ризику розвитку тривалого перебігу гострого бронхиту в дітей. Здоровье ребенка. 14 (3): 19—23.
- Джумагазиев АА. (2016). Применение иммуномодуляторов и метаболитов для профилактики острого бронхита и острой пневмонии у детей. Новая наука: Теоретический и практический взгляд. 117 (3): 44—45.
- Зайцев АА. (2017). Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. Практические рекомендации. Москва.
- Крючко ТО, Абатуров ОЕ, Ткаченко ОЯ, Токарева Н.М. (2018). Пріоритетність застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у дітей. Здоровье ребенка. 1 (13): 59—65. Doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127062.
- Лысенко ИМ, Баркун ГК, Журавлева ЛН. (2016). Этиопатогенетические аспекты терапии заболеваний респираторного тракта у детей и подростков. Охрана материнства и детства. 2 (28): 35—57.
- Сухорукова ДН, Кузнецова ТА. (2016). Эпидемиология острого бронхита и бронхолита у детей. Евразийский союз ученых. 32: 19—21.
- Чернышева ОЕ. (2016). Применение рекомбинантного α -2b-интерферона в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. Здоровье ребенка. 6 (74): 69—73.
- Юлиш ЕИ. (2013). Противовирусная терапия в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Современная педиатрия. 5 (53): 1—4.
- Alkaya B, Laleman I, Keceli S. et al. (2017, Jun.). Clinical effects of probiotics containing *Bacillus* species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. J. Periodontal. Res. 52 (3): 497—504. Doi: 10.1111/jre.12415.
- Berluti F, Pantanella F, Natalizi T et al. (2011, Aug.). Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. Molecules. 16 (8): 6992—7018. Doi: 10.3390/molecules16086992.
- Bo L, Tao T et al. (2014, Oct.). Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 25; (10): CD009066. Doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
- Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC et al. (2016, Aug.). Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PROSPECT: a pilot trial. Trials. 2; 17: 377. Doi: 10.1186/s13063-016-1495-x.
- Gualdi L, Mertz S, Gomez AM et al. (2013, Aug.). Lack of effect of bovine lactoferrin in respiratory syncytial virus replication and clinical disease severity in the mouse model. Antiviral Res. 99 (2): 188—195. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.013.
- Kardos P, Lehrs S, Kamin W, Matthys H. (2014, Aug.). Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis — the Bronchitis Severity Scale. Pneumologie. 68 (8): 542—546. Doi: 10.1055/s-0034-1377332.
- Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al. (2015, Dec.). Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Immun. Ageing. 3; 12: 24. Doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
- Lefevre M, Racedo SM, Denayrolles M et al. (2017, Feb.). Safety assessment of *Bacillus subtilis* CU1 for use as a probiotic in humans. Regul. Toxicol. Pharmacol. 83: 54—65. Doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
- Moawad EM, Haron MA, Maher RM et al. (2017, Mar.). Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. S. Afr. Med. J. 29. 107 (4): 342—345. Doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Высочина Ирина Леонидовна — д.мед.н., доц., зав. каф. семейной медицины и ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

Токарева Наталья Михайловна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9.

Статья поступила в редакцию 02.02.2019 г.; принята в печать 05.06.2019 г.