Оригинальная статья/Original article

УДК 613.292

DOI: http://doi.org/10.20914/2310-1202-2019-2-239-244

Исследование эффективности дополнительного питания у больных с наследственным дефицитом ферментов

Людмила В. Ульянова [1] lusha8722@yandex.ru
Вера С. Леднева [1] lvsmed@yandex.ru
Надежда С. Бурдина [1] nadia-nadezda-2014@yandex.ru
Марина И. Талыкова [1] sd@vsmaburdenko.ru
Анна С. Иванникова [1] ivannikofff@mail.ru
Виктория В. Коломацкая [1] viktoriaklm@mail.ru

[1] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Успешное обеспечение оптимального питания у детей с тяжелыми заболеваниями напрямую зависит от правильно подобранного рациона, а также от добавления специализированных смесей для его коррекции. Цель исследования – изучение эффективности применения дополнительного питания при наследственной ферментопатии (муковисцидозе) у детей. Работа включала трехлетнее наблюдение 69 детей в возрасте от 3-х до 15 лет, страдающих муковисцидозом. Пациенты были разделены на две группы: 37 больных муковисцидозом 1 группы, получавших модифицированный вариант лечения с применением дополнительного энтерального питания и 32 больных муковисцидозом 2 группы, получавших традиционное лечение. В исследовании был проведен сравнительный анализ изменений трофического статуса у пациентов при использовании в диетотерапии смеси для нутритивной поддержки, произведенной в Российской федерации – «Нутриэн-стандарт». Мониторинг лабораторных, функциональных и антропометрических параметров проводился 1 раз в месяц. Значимый прирост показателей физического развития больных был получен только на втором году использования в диете дополнительного питания, $p<0.05$. На 3-м году лечения результаты положительной динамики нутритивного статуса в обеих группах подтверждались, при этом увеличение индекса массы тела в основной группе составило 6.7%, а в контрольной группе – лишь 1% ($p<0.05$). Отмечено, что использование данной смеси позволяет достичь положительной динамики нутритивного статуса у 27% больных и в 73% случаев полностью её ликвидировать. Полученные результаты доказывают целесообразность дополнительного использования смеси «Нутриэн-стандарт» в комплексной терапии больных с наследственным дефицитом ферментов поджелудочной железы, муковисцидозом

Ключевые слова: дополнительное питание, нутритивный статус, муковисцидоз, дети

Study of the effectiveness of supplementary feeding in patients with inherited enzyme deficiency

Lyudmila V. Ulyanova [1] lusha8722@yandex.ru
Vera S. Ledneva [1] lvsmed@yandex.ru
Nadejda S. Burdina [1] nadia-nadezda-2014@yandex.ru
Marina I. Talykova [1] sd@vsmaburdenko.ru
Anna S. Ivannikova [1] ivannikofff@mail.ru
Viktoria V. Kolomackaya [1] viktoriaklm@mail.ru

[1] Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya st., Voronezh, 394036, Russia

Abstract. The successful provision of optimal nutrition in children with serious diseases depends on the right diet, as well as the addition of specialized mixtures for its correction. The aim of the study was to study the effectiveness of supplemental nutrition in hereditary fermentopathy (cystic fibrosis) in children. The work included a three-year follow-up of 69 children aged 3 to 15 years suffering from cystic fibrosis. Patients were divided into two groups: 37 patients with cystic fibrosis group 1, receiving a modified version of treatment with additional enteral nutrition and 32 patients with cystic fibrosis group 2, receiving traditional treatment. The study conducted a comparative analysis of changes in trophic status in patients using nutritional support mixture produced in the Russian Federation – "Nutrien-standard"in diet therapy. Laboratory, functional and anthropometric parameters were monitored once a month. A significant increase in the physical development of patients was obtained only in the second year of use in the diet of supplementary nutrition, $p<0.05$. At the 3rd year of treatment, the results of positive dynamics of nutritional status in both groups were confirmed, while the increase in body mass index in the main group was 6.7%, and in the control group-only 1% ($p<0.05$). It is noted that the use of this mixture allows to achieve positive dynamics of nutritional status in 27% of patients and in 73% of cases to completely eliminate it. The obtained results prove the expediency of additional use of "Nutrient-standard" mixture in the complex therapy of patients with hereditary pancreatic enzyme deficiency, cystic fibrosis

Keywords: supplemental nutrition, nutritional status, cystic fibrosis, children

Для цитирования

Ульянова Л.В., Леднева В.С., Бурдина Н.С., Талыкова М.И., Иванникова А.С., Коломацкая В.В. Исследование эффективности дополнительного питания у больных с наследственным дефицитом ферментов // Вестник ВГУИТ. 2019. Т. 81. № 2. С. 239–244. doi:10.20914/2310-1202-2019-2-239-244

For citation

Ulyanova L.V., Ledneva V.S., Burdina N.S., Talykova M.I., Ivannikova A.S., Kolomackaya V.V. Study of the effectiveness of supplementary feeding in patients with inherited enzyme deficiency. *Vestnik VGUIT* [Proceedings of VSUET]. 2019. vol. 81. no. 2. pp. 239–244. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2019-2-239-244

Введение

Хронические заболевания неблагоприятно влияют на состояние питания (нутритивный, трофический статус), из-за чего снижается эффективность проводимого лечения, увеличивает длительность стационарного пребывания больного и возрастает риск отрицательного прогноза заболевания [1–3]. У детей, болеющих муковисцидозом (МВ), отмечается дефицит макро- и микро-нутриэнтов в организме из-за чего развивается белково-энергетическое истощение и питательная недостаточность [4]. Вследствие деструкции поджелудочной железы при муковисцидозе происходит уменьшение количества пищеварительных ферментов, нарушается переваривание и всасывание жиров и белков. Стабильный трофический статус, характеризующийся относительно постоянным поддержанием концентрации питательных веществ – одно из кардинальных условий преодоления полиорганной патологии при этом тяжелом наследственном заболевании [5, 6]. Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных тесно взаимосвязаны с оптимальной нутриционной поддержкой [7]. Дети с муковисцидозом нуждаются в высококалорийном питании, большем количестве белка и других нутриентов [8–10]. При муковисцидозе энергетические потребности высоки, они составляют от 120 до 150% от рекомендованной пищевой потребности. Выполнение этих диетических рекомендаций довольно проблематично, так как дети школьного возраста и подростки не осознают необходимости поддержания и прибавления массы тела. В то время как их родители настаивают на необходимости пищевой дисциплины, что ведет к «насильственному кормлению» и негативно сказывается на семейных взаимоотношениях [11]. Смеси для дополнительной энтеральной поддержки (ДЭП) разнообразны и в зависимости от своего состава могут быть использованы для лечения дефицита питания при различных заболеваниях.

В связи с этим искусственное лечебное питание у больных с МВ можно применять в качестве индивидуальной диетотерапии, тем самым компенсируя обменные нарушения, и восполняя энергопластические потребности организма ребенка, так как сохранение нормального физического развития – кардинальная задача в лечении детей, больных МВ. Поэтому исследование эффективности лечения детей специализированным питанием отечественного производства, с последующей оценкой трофологического статуса и динамики физического развития на проводимую алименацию у детей с наследственным дефицитом ферментов является актуальной задачей.

Материалы и методы

В течение 3 лет наблюдения было обследовано 69 детей с муковисцидозом. Критерии включения в исследование: возраст ребенка от 3 до 15 лет, добровольное согласие ребенка и родителей на выполнение всех требований исследования.

Группы наблюдения включали: 37 детей с муковисцидозом 1-й группы, которые дополнительно к основной терапии получали модифицированный вариант лечения с добавлением дополнительного энтерального питания и 32 ребенка с муковисцидозом 2-й группы, получавшие традиционное лечение. Возраст всех пациентов был в пределах от 3 до 14 лет. Обе группы больных были сходны по тяжести заболевания, возрасту и характеру не только мутаций, но и бактериального высева. У детей из 1-й группы совместно с лечением и диетотерапией применялся отечественный продукт дополнительной энтеральной коррекции смесь «Нутриэн-стандарт».

Оценка функциональных, лабораторных и антропометрических параметров осуществлялась исходя из индивидуальных протоколов наблюдения и лечения и проводилась 1 раз в месяц на протяжении 3 лет.

Калорийность питания рассчитывалась в соответствии с рекомендованной калорийностью питания для здоровых детей той же возрастной группы, рекомендуемая институтом питания РАМН, учитывая дополнительную коррекцию основных макро- и микронутриентов и энергии (до 150% от потребностей здоровых детей) (таблица 1).

По окончанию работы был выявлен самый удобный способ оценки рациона больных МВ – заполнение дневника питания в течение всей недели с дальнейшим его анализом. Оценка нутритивного статуса детей с муковисцидозом проводилась при помощи индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet: масса (кг) / [рост (м)]^2.

Вычисление перцентилей ИМТ осуществлялось с помощью программ ВОЗ: WHO Anthro (для детей до 5 лет) и WHO Anthro plus (для детей старше 5 лет). Согласно рекомендациям европейского консенсуса по питанию пациентов, больных муковисцидозом, если начальные показатели веса и роста находятся в интервале 85–90% у детей или ИМТ менее 18,5, то данным пациентам необходимы пероральные энергетические добавки.

Таблица 1.

Рекомендации по суточному содержанию основных нутриентов в рационе больных муковисцидозом по сравнению с рационом для здоровых детей той же возрастной группы

Table 1.

Recommendations on the daily content of the main nutrients in the diet of patients with cystic fibrosis compared with the diet for healthy children of the same age group

Возраст (лет) Age (year)	Среднесуточное содержание в рационе питания детей The average daily content in the diet of children					
	Белки, г Proteins, g		Жиры, г Fats, g		Углеводы, г Carbohydrates, g	
	Больные муко-висцидозом Cystic fibrosis patients	Здоровые Healthy	Больные муко-висцидозом Cystic fibrosis patients	Здоровые Healthy	Больные муко-висцидозом Cystic fibrosis patients	Здоровые Healthy
2 – 3	84,3	53,0	97,6	53,0	297,0	212,0
4 – 6	98,0	68,0	112,0	68,0	306,0	212,0
7 – 10	77,0	86,0	95,0	79,0	350,0	335,0
11 – 13	96,0	90,0	118,0	92,0	421,0	330,0
14 – 15	118,0	98,0	136,0	100,0	550,0	425,0

Оценка нарушения питания проводилась следующим образом:

- отсутствие нарушения питания (26-й – 75-й перцентиль),
- легкое нарушение питания (25-й – 10-й перцентиль),
- умеренное снижение питания (9-й – 5-й перцентиль),
- выраженное снижение питания (ниже 5-го перцентиля).

Исходные расстройства нутритивного статуса выявлены у 100% больных 2 групп: при этом выраженное снижение питания – у 27% (ИМТ ниже 17,5), у 73% – умеренное снижение питания (ИМТ ниже 18,5).

Для анализа результатов динамического наблюдения за 2 группами больных проводился сравнительный анализ параметров с помощью статистических методов исследования. В работе использовались методы параметрической и непараметрической математической статистики (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, тест Манна-Уитни), методы регрессионного анализа. Все расчеты были выполнены в программах «MSExel 2007», «Statistica 7».

Результаты и обсуждение

После оценки степени трофических нарушений детям из 1- и 2-й группы была рекомендована персонифицированная диетотерапия, которая учитывала дополнительную коррекцию основных макро- и микронутриентов и энергии. Меню пациенту рассчитывалось на 7 дней. Процент содержания белка в рационе ребенка, больного муковицидозом, был выше нормы на 20%, процент жиров – на 30%. Дефицит необходимой калорийности питания компенсировали за счет углеводов, количество которых превышало норму на 10%, что отвечало национальным рекомендациям по питанию (таблица 1). На количество калорий животного происхождения в рационе ребенка отводилось до 50%. Были рекомендованы высокобелковые продукты (мясо, рыба, творог), молочные продукты от 500 до 800 мл в день. Из жиров в рационе предпочтение отдавалось жирам с полиненасыщенными жирными кислотами (растительные масла, жир морских рыб), продукты, содержащие насыщенные жирные кислоты (жирное мясо, колбасы, молочные жиры), было рекомендовано ограничить. Из углеводов в диету были включены фрукты, сахар, мед, варенье. Грубую клетчатку и волокна (цельнозерновые каши, неочищенные овощи и фрукты) было рекомендовано ограничить, так как они увеличивают объем каловых масс и усиливают метеоризм.

Всем детям с МВ из основной группы, кроме диеты, которая включала в себя повышенное употребление нутриентов и калорий, был назначен продукт дополнительной энтеральной коррекции – изокалорийная (1мл – 1 ккал) полимерная смесь «Нутриэн-стандарт» («ЗАО «Инфаприм» Россия, (свидетельство о гос. регистрации № RU.77.99.19.005 E 001754.0313 от 7.03.13, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, сертификат соответствия C-RU. АЯ 85.В.00325) (рисунок 1).

Рисунок 1. Смесь для дополнительного энтерального питания «Нутриэн-стандарт»

Figure 1. Mixture for additional enteral nutrition “Nutrien-standard”

Уникальность состава смеси:

- белковая часть представлена легкоусвояемым, биологически высокоценным нативным белком молока;
- жировая часть представлена смесью из среднецепочечных триглицеридов и натуральных растительных масел;
- углеводная часть представлена смесью из мальтодекстринов;
- соотношение и состав углеводных компонентов создают низкую осмолярность и хорошие органолептические свойства.

Целевыми значениями физического развития у ребенка с муковисцидозом при оптимальной диетотерапии являлись показатели, которые соответствовали нормальным цифрам физического развития у здоровых детей той же возрастной группы и пола.

Изучение эффективности использования ДЭП, смеси «Нутриэн-стандарт» у детей с МВ посредством мониторинга ИМТ, позволило получить убедительные данные о положительном эффекте энтеральной коррекции питания на параметры физического развития пациентов (рисунок 2).

В начале исследования значимого отличия среднего значения ИМТ у детей из основной и контрольной группы не было, $p > 0,05$. В течение первого года диетотерапии различия в параметрах физического развития не были достоверными, $p > 0,05$. Первые значимые результаты роста значений массы и роста больных были получены на втором году использования в диете дополнительного питания, $p < 0,05$. В дальнейшем (3-й год лечения) результаты положительной динамики нутритивного статуса в обеих группах подтверждались, при этом непосредственное увеличение ИМТ в основной группе, где дети получали ДЭП, составило 6,7%, а в контрольной группе лишь 1% ($p < 0,05$), что доказывает более выраженное положительное влияние дополнительного питания на основные параметры физического развития в сравнении с пациентами, соблюдавшими стандартную терапию.

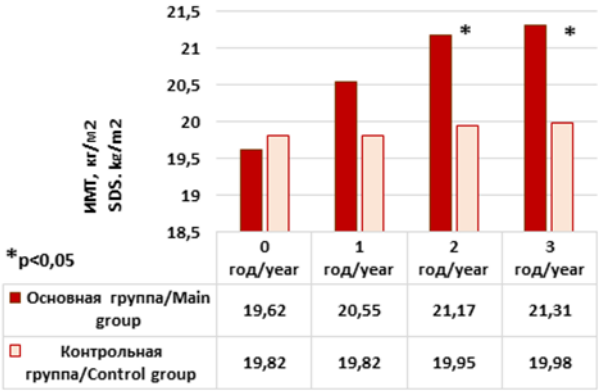

Рисунок 2. Динамика индекса массы тела пациентов основной и контрольной группы в течение 3 лет наблюдения

Figure 2. Dynamics of body mass index of patients of the main and control groups during 3 years of follow-up

Использование смеси «Нутриэн-стандарт» в диетотерапии больных с муковисцидозом позволило достичь положительной динамики в нутритивном статусе у 27% больных и в 73% случаев полностью устранить нарушения в нем.

Заключение

Установлена высокая эффективность длительного применения отечественной смеси энтеральной коррекции для обеспечения оптимального питания больных с тяжелым расстройством нутритивного статуса. Доказана целесообразность дополнительного использования смеси «Нутриэн-стандарт» в комплексной терапии больных с наследственным дефицитом ферментов поджелудочной железы, муковисцидозом.

ЛИТЕРАТУРА

1 Авдеев С.Н., Амелина Е.Л., Ашерова И.К. и др. Муковисцидоз. Москва: Медпрактика-М, 2014. 671 с.

2 Медицинские вопросы и проблемы подростков, больных муковисцидозом: пер. О.В. Киготко. Санкт-Петербург: ООО «Прогресс книга», 2015. 160 с.

3 Ульянова Л.В., Ивлева В.Н., Ивлев А.Н. Программа «Комплексная система оценки белково-энергетической недостаточности и расчет оптимальной диетотерапии детей больных муковисцидозом» // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов «Наука и образование». 2014. Т. 1. № 2. С. 67.

4 Кондратьева Е.И. Энтеральное питание при муковисцидозе // Вопросы детской диетологии. 2016. Т. 13. № 2. С. 22–34.

5 Кондратьева Е.И., Капранов Н.И., Шерман В.Д., Каширская Н.Ю. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза // Практика педиатра. 2015. № 2. С. 20–27.

6 Леднева В.С., Ульянова Л.В., Талыкова М.И., Бурдина Н.С. Организация медико-социальной помощи больным муковисцидозом (опыт работы регионального центра). Воронеж: Научная книга, 2018. 174 с.

7 Schwarzenberg S.J. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines // Journal of cystic fibrosis. 2016. V. 15. № 724. P. 35.

8 Pitman R.T., Mui M., Michelson P.H., Manary M.J. Ready-to-use supplemental food for nutritional supplementation in cystic fibrosis // Current developments in nutrition. 2019. v. 3. № 5. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31011716. doi: 10.1093/cdn/nzz016

9 Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016. V. 62. № 4. P. 518–519.

10 Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision // Journal of cystic fibrosis. 2018. № 17. P. 153–178. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006.

11 Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I., Sander-Struckmeier S., Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis // Journal of cystic fibrosis. 2015. v. 14. № 2. p. 275–81.

REFERENCES

1 Avdeev S.N., Amelina E.L., Asherova I.K. et al. Cystic fibrosis. Moscow, Medpraktika-M, 2014. 671 p. (in Russian).

2 Medical issues and problems of adolescents with cystic fibrosis: trans. O.V. Kigotko. St. Petersburg: Progress Kniga LLC, 2015. 160 p. (in Russian).

3 Ulyanova L.V., Ivleva V.N., Ivlev A.N. The program “A comprehensive system for assessing protein-energy deficiency and the calculation of optimal diet therapy for children with cystic fibrosis”. Chronicles of the joint fund of electronic resources “Science and Education”. 2014. vol. 1. no. 2. pp. 67. (in Russian).

4 Kondratyev E.I. Enteral nutrition for cystic fibrosis. Issues of children's nutrition. 2016. vol. 13. no. 2. pp. 22–34. (in Russian).

5 Kondratyeva E.I., Kapranov N.I., Sherman V.D., Kashirskaya N.Yu. Topical issues in the diagnosis of cystic fibrosis. Pediatrician practice. 2015. no. 2. pp. 20–27. (in Russian).

6 Ledneva V.S., Ulyanova L.V., Talykova M.I., Burdina N.S. Organization of medical and social assistance to patients with cystic fibrosis (regional center experience). Voronezh, Nauchnaya kniga, 2018, 174 p. (in Russian).

7 Schwarzenberg S.J. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. Journal of cystic fibrosis. 2016. vol. 15. no. 724. pp. 35.

8 Pitman R.T., Mui M., Michelson P.H., Manary M.J. Ready-to-use supplemental food for nutritional supplementation in cystic fibrosis. Current developments in nutrition. 2019. vol. 3. no. 5. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31011716. doi: 10.1093/cdn/nzz016.

9 Gonska T. The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016. vol. 62. no. 4. pp. 518–519.

10 Castellani C., Duff A.J.A., Bell S.C., Heijerman H.G.M. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of cystic fibrosis. 2018. no. 17. pp. 153–178. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006

11 Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I., Sander-Struckmeier S., Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. 2015. vol. 14. no. 2. pp. 275–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила В. Ульянова д.м.н., профессор, кафедра факультетской педиатрии,Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, lusha8722@yandex.ru

Вера С. Леднева д.м.н., заведующий кафедрой, кафедра факультетской педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, lvsmed@yandex.ru

Надежда С. Бурдина к.м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Марина И. Талыкова к.м.н., ассистент, кафедра организации сестринского дела, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, sd@vsmaburdenko.ru

Анна С. Иванникова к.м.н., доцент, кафедра факультетской педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, ivannikofff@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyudmila V. Ulyanova Dr. Sci. (Med.), professor, department of faculty pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, lusha8722@yandex.ru

Vera S. Ledneva Dr. Sci. (Med.), head of department, department of faculty pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, lvsmed@yandex.ru

Nadejda S. Burdina Cand. Sci. (Med.), associate professor, propedeutics of internal diseases department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, nadia-nadezda-2014@yandex.ru

Marina I. Talykova Cand. Sci. (Med), assistant, nursing organization department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, sd@vsmaburdenko.ru

Anna S. Ivannikova Cand. Sci. (Med), associate professor, faculty pediatrics department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, ivannikofff@mail.ru

Виктория В. Коломацкая ассистент, кафедра факультетской педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394036, Россия, viktoriaklm@mail.ru

Viktoria V. Kolomackaya assistant, faculty pediatrics department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, viktoriaklm@mail.ru

КРИТЕРИЙ АВТОРСТВА

Людмила В. Ульянова написала рукопись, корректировала её до подачи в редакцию и несёт ответственность за плагиат
Вера С. Леднева обзор литературных источников по исследуемой проблеме
Надежда С. Бурдина выполнила расчет
Марина И. Талыкова техническая обработка материалов
Анна С. Иванникова, Виктория В. Коломацкая выполнили эксперимент

CONTRIBUTION

Lyudmila V. Ulyanova wrote the manuscript, correct it before filing in editing and is responsible for plagiarism
Vera S. Ledneva review of the literature on the problem under study
Nadejda S. Burdina performed calculation
Marina I. Talykova technical processing of materials
Anna S. Ivannikova, Viktoria V. Kolomackaya performed the experiment

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ПОСТУПИЛА 14.05.2019

ПРИНЯТА В ПЕЧАТЬ 03.06.2019

RECEIVED 5.14.2019

ACCEPTED 6.3.2019