

DOI: 10.26693/jmbs05.05.158

УДК 617.55-089.166-06:616.12-005.4]:615.384

Лысенко В. И., Карпенко Е. А., Морозова Я. В.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОБШИРНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Украина

dr.yaninamorozova@gmail.com

Исследование тактики интраоперационной инфузионной терапии вызывает большой интерес в течении последних нескольких лет, особенно у людей с сопутствующей ишемической болезнью сердца, так как они составляют немалую часть среди всех пациентов хирургического профиля.

Целью данного исследования было оценить риск интраоперационного миокардиального повреждения у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца в зависимости от применяемого режима инфузионной терапии на основе мониторинга показателей гемодинамики, ЭКГ и биомаркеров повреждения миокарда.

В исследовании принимали участие 89 пациентов, которые были разделены на две группы в зависимости от тактики, проводимой в интраоперационном периоде инфузионной терапии – рестриктивной и либеральной. С целью выявления кардиальных осложнений на разных этапах проводилась оценка биомаркеров повреждения миокарда – Troponin I, NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Анализ полученных данных показал, что инциденты MINS (myocardial injury in noncardiac surgery) были диагностированы у 5 пациентов (11,1%) в первой группе и у 6 пациентов (13,6%) во второй. У пациентов обеих групп отмечено повышение NT-proBNP в динамике на всех этапах, при этом во 2-й группе, с либеральным режимом интраоперационной инфузионной терапии, оно было более выраженным. Следует отметить, что полученные значения NT-proBNP у всех пациентов существенно не отличались от допустимых для данной возрастной группы, такая динамика NT-proBNP может свидетельствовать об относительном риске осложнений либерального режима инфузионной терапии у пациентов с исходными проявлениями сердечной недостаточности.

Одним из важных моментов при выборе режима инфузионной терапии у пациентов высокого кардиального риска является оценка исходного волемического статуса, тщательный мониторинг водного баланса в периоперационном периоде со стремлением к достижению «нулевого» баланса.

Полученная динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда указывает на то, что у пациентов со значительным снижением кардиальных резервов и компенсированной сердечной недостаточностью предпочтительным является ограничительный режим инфузионной терапии, что также подтверждается незначительными изменениями концентрации биомаркеров.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало относительную безопасность выбранных режимов инфузионной терапии у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца без проявлений застойной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: инфузионная терапия, кардиоспецифические биомаркеры, ишемическая болезнь сердца, миокардиальное повреждение.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является частью научно-исследовательской деятельности кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ХМАПО «Кардио-метаболическая адаптация в условиях различных вариантов общей анестезии у пациентов с ишемической болезнью сердца», № государственной регистрации 0115U000148.

Введение. Ежегодно более 200 миллионов пациентов подвергаются некардиальным операциям, в Украине их выполняется около 2,5 миллионов, 13% из них на органах брюшной полости и их число постоянно возрастает [1]. Около половины оперируемых пациентов относятся к старшей возрастной группе, имеют различную сопутствующую патологию, в том числе ишемическую болезнь сердца, и могут быть отнесены к группе высокого риска периоперационных осложнений. Поскольку сердечно-сосудистые осложнения являются главной причиной смертности в периоперационном периоде, то одной из задач является предупреждение, диагностика и лечение этих осложнений [2]. По данным различных исследований процент периоперационный ИМ варьировал в среднем от 1% до 6%, а в отдельных группах пациентов высокого риска — до 32,8%,

что было ассоциировано с предоперационным статусом пациентов и обширностью хирургического вмешательства [3]. Актуальное на сегодняшний день “Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда” (2018) представило различия между ИМ и миокардиальным повреждением [4]. Выделение повреждения миокарда в отдельную нозологическую форму обусловлено появлением новых данных о том, что даже изолированное увеличение концентрации тропонина имеет неблагоприятное прогностическое значение. У пациентов, перенесших ИМ или повреждение миокарда, отмечалось повышение частоты заболеваемости и смертности не только в периоперационный период, но и в течение 30 дней и даже года после операции [5]. В исследовании Perioperative Ischaemic Evaluation (POISE) у больных с изолированным повышением содержания кардиальных биомаркеров был выше 30-дневный риск коронарной реваскуляризации и нефатальной остановки сердца [6]. В исследовании Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) рост уровня тропонина был самым мощным предиктором смерти в течение 30 дней после некардиальной операции, а его более высокие максимальные концентрации ассоциировались с большим риском смерти и более короткой медианой времени до смерти [7]. В связи с этим возрастает роль анестезиолога в обеспечении благоприятных клинических исходов, а главной задачей становится предотвращение развития послеоперационных осложнений. Одним из основных инструментов анестезиолога в оптимизации интраоперационной гемодинамики, тканевой перфузии и оксигенации является инфузионная терапия. Даже умеренная интраоперационная гиповолемия (10-15% дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК)) может обуславливать нарушения капиллярной перфузии, что неблагоприятно влияет на количество послеоперационных осложнений и на исход оперативного вмешательства [8].

Хирургические манипуляции и общая анестезия оказывают влияние на интраоперационный гидробаланс. Любая общая анестезия сопровождается более или менее выраженной депрессией миокарда, снижением сердечного выброса, что может сопровождаться спазмом периферических сосудов или значимой вазодилатацией. При обширных абдоминальных операциях ситуацию усложняет целый ряд дополнительных факторов: особенности предоперационной подготовки желудочно-кишечного тракта, патофизиология основного заболевания, а также множество интраоперационных составляющих, таких как кровопотеря, вазодилатация, вызванная сосудорасширяющими препаратами, перспирация [9].

Выбор тактики интраоперационной инфузионной терапии часто является сложной задачей, поскольку и рестриктивный, и либеральный режимы имеют свои ограничения и побочные эффекты.

Цель исследования – оценить риск интраоперационного миокардиального повреждения у пациентов с сопутствующей ИБС в зависимости от режима инфузионной терапии на основе мониторинга показателей гемодинамики, ЭКГ и биомаркеров повреждения миокарда.

Материал и методы исследования. В рандомизированное, проспективное, рандомизированное исследование были включены 89 пациентов, находившихся на лечении в ГКБ №2 г. Харькова, в 2018-2019 гг., которым выполнены большие абдоминальные хирургические вмешательства преимущественно по поводу онкопроктологических заболеваний (гемиколонэктомии, резекции сигмовидной кишки, брюшно-анальные резекции, экстирпации прямой кишки) в условиях общей ингаляционной анестезии. Рандомным способом пациенты разделены на две группы в зависимости от тактики интраоперационной инфузионной терапии: 1-я группа (n=45) с рестриктивной ($7,0 \pm 0,2$ мл/кг/час), 2-я (n=44) с либеральной ($13,9 \pm 0,6$ мл/кг/час). Критерии включения в исследование: возраст старше 60 лет, анамнез ишемической болезни сердца со степенью хронической сердечной недостаточности по NYHA I – II, риск по RCRI – 2-3, показания для проведения расширенного абдоминального оперативного вмешательства, класс по ASA II – III, интраоперационная кровопотеря не более 10% ОЦК. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, ургентность оперативного вмешательства, острый коронарный синдром в анамнезе в течение последних 6 месяцев, ХСН по NYHA III и выше, интраоперационная кровопотеря более 10%. Группы пациентов не отличались по антропометрическим данным, объемам оперативного вмешательства, проводимому анестезиологическому пособию. Проводился контроль рутинных параметров гемодинамики (АД, АДср., ЧСС), ЭКГ-мониторинг, количественная оценка биомаркеров повреждения миокарда (TnI, NTproBNP) методом твердофазного иммуноферментного анализа на трех этапах – перед оперативным вмешательством, сразу после и в раннем послеоперационном периоде через 18-24 часов после операции.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвен-

ции Совета Европы по правам человека и био-медицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у каждого участника исследования, и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Статистическая обработка данных проведена параметрическими и непараметрическими методами Вилкоксона (для сравнения в динамике у пациентов одной группы) и Манна-Уитни (для оценки различий между группами). Данные представлены в виде медиан и 25%,75% квартилей (Me [Q1;Q3]).

Результаты исследования и их обсуждение. У всех пациентов обеих групп отмечено гладкое течение периоперационного периода. Критических инцидентов ишемии миокарда, жизнеугрожающих аритмий, декомпенсации сердечной недостаточности во время операции и в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано не было.

Показатели гемодинамики у обследованных пациентов на всех этапах находились в пределах нормальных возрастных значений (табл. 1). Это достигалось адекватной анестезией, так и инфузионной терапией с поддержкой симпатомиметиками при необходимости. На 2-м этапе (травматичный момент операции) отмечено умеренное снижение показателей АД, что обусловлено кардиодепрессивным действием и снижением общего сосудистого сопротивления в условиях общей анестезии.

Поддержание стабильной гемодинамики и органной перфузии является одной из главных задач анестезиолога во время обезболивания. Согласно данным исследования POISE-2, включившего 10 100 пациентов, подвергнутых некардиохирургическим вмешательствам, ведущая роль в развитии периоперационного ИМ отводится кровотечению и гипотензии; показано, что даже кратковременное (в течение 5 мин) пребывание пациента в зоне сниженного среднего артериального давления (менее 75 мм рт.ст.) предрасполагает к развитию миокардиального повреждения и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [10]. В первой группе, с проводимым рестриктивным режимом интраоперационной инфузионной терапии чаще регистрировались случаи кратковременной гипотензии с необходимостью медикаментозной коррекции симпатомиметическими агентами (фенилэфрин) 8 пациентам (17,7%), во второй группе – 3 пациентам (6,8%).

При ЭКГ-мониторинге в интраоперационном периоде эпизоды аритмий

зарегистрированы в обеих группах: в 1-й – у 5 пациентов (11,4%), во 2-й – у 7 пациентов (15,6%); данных об ишемическом повреждении миокарда получено не было.

При исследовании биомаркеров повреждения миокарда у пациентов обеих групп перед операцией выявлены допустимые для данной возрастной группы и патологии уровни (табл. 2). В раннем послеоперационном периоде в обеих группах выявлены достоверные изменения маркеров повреждения миокарда, но они чаще всего находились в пределах референтных значений.

Инциденты изолированного повышения TnI без клинических и электрокардиографических проявлений острой ишемии миокарда, что интерпретируется как MINS были диагностированы у 5 пациентов (11,1%) в первой группе и у 6 пациентов (13,6%) во второй группе с либеральным режимом интраоперационной инфузионной терапии.

У пациентов обеих групп отмечено повышение NT-proBNP в динамике на всех этапах, при этом во 2-й группе оно было более выраженным (табл. 2). Однако следует отметить, что полученные значения NT-proBNP у всех пациентов существенно не отличались от допустимых, ни у кого из

Таблица 1 – Показатели гемодинамики на этапах периоперационного периода

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		До операции	Травматический момент	1е п/о сутки
АДс мм рт.ст.	1	137 ±12,8	114± 17	125,6± 13,7
	2	144,3± 13,9	115,4± 17	128,2± 12,9
АДд мм рт.ст.	1	88,7± 9,1	72,1± 11,6	70,6± 8,1
	2	88,9± 9,1	72,2± 11,7	70,6± 8,2
АДср мм рт.ст.	1	104,5±102	86,2±13,1	89±8,9
	2	107,8±10,8	86,6±12,9	89,8±8,9
ЧСС уд в мин.	1	87,8± 8,4	79,4± 11,6	82,9± 8,2
	2	88,5± 8,3	79,4± 11,7	83± 8,3

Таблица 2 – Динамика биомаркеров повреждения миокарда на этапах исследования

Показатель	Группа	Этапы исследования		
		1	2	3
Tropoin I нг/л	1	0,08 [0,07;0,09]	0,09 [0,08;0,1]	0,11 [0,1;0,12]
	2	0,07 [0,06;0,08]	0,09 [0,09;0,1]	0,1 [0,1;0,11]
NT-proBNP пг/л	1	22,9 [13,3;34,1]	42,9 [32,9;53,6]	68,0 [58,6;76,7]
	2	18,1 [13,0;26,7]	42,9 [56,9; 75,9]	123,1* [97,9;142,9]

Примечание: * - различия между группами достоверны, p <0,05

обследованных не отмечено клинических проявлений сердечной недостаточности и ишемии миокарда. Такая динамика NT-proBNP может свидетельствовать об относительном риске осложнений либерального режима инфузионной терапии у пациентов с исходными проявлениями сердечной недостаточности.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало относительную безопасность режимов инфузионной терапии у пациентов с сопутствующей ИБС без проявлений застойной сердечной недостаточности. В то же время малые осложнения развивались в обеих группах пациентов с равной вероятностью, что подтверждает необходимость соблюдения современных рекомендаций по мониторингу и периоперационному ведению этих пациентов [11]. Одним из важных моментов при выборе режима инфузионной терапии у пациентов с высоким кардиальным риском является оценка исходного волемического статуса, тщательный мониторинг водного баланса в периоперационном периоде со стремлением к достижению «нулевого» баланса [12]. Полученная динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда указывает на то, что у пациентов со значительным снижением кардиальных резервов и сердечной недостаточностью предпочтительным является ограничительный режим инфузионной терапии, что также подтверждается незначительными изменениями концентрации биомаркеров.

Выводы

1. У пациентов с сопутствующей ИБС без признаков сердечной недостаточности могут быть безопасно использованы относительно

рестриктивный и относительно либеральный режимы периоперационной инфузионной терапии при условии адекватного мониторинга гемодинамики и ведения пациентов в условиях соблюдения «нулевого» водного баланса.

2. Результатами проведенного исследования подтвержден тот факт, что применение либерального режима инфузионной терапии в периоперационном периоде способствует почти двукратному повышению уровня NTproBNP, по сравнению с рестриктивным, что свидетельствует о возможных рисках у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью.
3. У пациентов высокого кардиального риска для дополнительной оценки безопасности, проводимой инфузионной терапии и предупреждения послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы целесообразно определения динамики уровня биомаркеров повреждения миокарда на нескольких этапах периоперационного периода.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется исследование динамики биомаркеров повреждения миокарда полезны в контексте ранней выявляемости острого инфаркта миокарда и MINS у пациентов высокого кардиального риска без выраженной клинической картины, а также для предупреждения других кардиальных осложнений. Основываясь на данные, полученные в ходе исследования можно предположить о безопасности выбранных режимов инфузионной терапии, но необходимо дальнейшее изучение проблемы на большем количестве пациентов разных классов ИБС и СН.

References

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008; 372: 139-44.
2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35): 2383-431.
3. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(22): e77-137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40(3): 237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120: 564-78.
6. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 154(8): 523-528.
7. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307(21): 2295-2304.

8. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 622-632.
9. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016; 60: 289-334.
10. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013; 119(3): 507-515.
11. Joosten A, Raj Lawrence S, Colesnicenco A, Coeckelenbergh S, Vincent JL, Van der Linden P, et al. Personalized versus protocolized fluid management using noninvasive hemodynamic monitoring (clearsight system) in patients undergoing moderate-risk abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2019; 129(1): e8-12.
12. Brandstrup B. Finding the right balance. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2335-2336.

УДК 617.55-089.166-06:616.12-005.4]:615.384

ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РОЗШИРЕНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЯХ У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Лисенко В.Й., Карпенко Є. О., Морозова Я. В.

Резюме. Дослідження тактики інтраопераційної інфузійної терапії викликає великий інтерес в перелігу останніх декількох років, особливо у людей з супутньою ішемічною хворобою серця, так як вони складають чималу частину серед усіх пацієнтів хірургічного профілю.

Метою нашого дослідження було оцінити ризик інтраопераційного міокардіального пошкодження у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця в залежності від застосовуваного режиму інфузійної терапії на основі моніторингу показників гемодинаміки, ЕКГ і біомаркерів пошкодження міокарда.

У дослідженні брали участь 89 пацієнтів, які були розділені на дві групи в залежності від тактики проведеної в інтраопераційному періоді інфузійної терапії – рестриктивної та ліберальної. З метою виявлення кардіальних ускладнень на різних етапах проводилася оцінка біомаркерів пошкодження міокарда – Тропонін I, NT-proBNP методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Аналіз отриманих даних показав, що інциденти MINS (myocardial injury in noncardiac surgery) були діагностовані у 5 пацієнтів (11,1%) в першій групі і у 6 пацієнтів (13,6%) у другій. У пацієнтів обох груп відзначено підвищення NT-proBNP в динаміці на всіх етапах, при цьому в 2-й групі, з ліберальним режимом інтраопераційної інфузійної терапії, воно було більш вираженим. Слід зазначити, що отримані значення NT-proBNP у всіх пацієнтів суттєво не відрізнялися від допустимих для даної вікової групи, така динаміка NT-proBNP може свідчити про відносний ризик ускладнень ліберального режиму інфузійної терапії у пацієнтів з вихідними проявами серцевої недостатності.

Одним з важливих моментів при виборі режиму інфузійної терапії у пацієнтів високого кардіального ризику є оцінка вихідного волемічного статусу, ретельний моніторинг водного балансу в периопераційному періоді з прагненням до «нульового» балансу. Отримана динаміка лабораторних маркерів пошкодження міокарда вказує на те, що у пацієнтів із значним зниженням кардіальних резервів компенсованою серцевою недостатністю кращим є обмежувальний режим інфузійної терапії, що також підтверджується незначними змінами концентрації біомаркерів.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало відносну безпеку обраних режимів інфузійної терапії у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця без проявів застійної серцевої недостатності.

Ключові слова: інфузійна терапія, кардіоспецифічні біомаркери, ішемічна хвороба серця, міокардіальне пошкодження.

UDC 617.55-089.166-06:616.12-005.4]:615.384

Estimation of the Safety of Intraoperative Fluid Therapy during Great Abdominal Surgery in Patients with Coronary Heart Disease

Lysenko V. I., Karpenko E. A., Morozova Ya. V.

Abstract. The study of intraoperative fluid therapy tactics has been of great interest over the past few years, especially in people with concomitant coronary heart disease, as they make up a significant proportion of all surgical patients.

The purpose of our study was to assess the risk of intraoperative myocardial damage in patients with concomitant coronary heart disease depending on the fluid regimen used based on monitoring of hemodynamic parameters, electrocardiogram and biomarkers of myocardial damage.

Material and methods. The study involved 89 patients, who were divided into two groups depending on the tactics of intraoperative fluid therapy – restrictive and liberal. In order to detect cardiac complications at different stages, we assessed biomarkers of myocardial damage Troponin I, NT-proBNP by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and discussion. Analysis of the obtained data showed that MINS (myocardial injury in noncardiac surgery) incidents were diagnosed in 5 patients (11.1%) in the first group and in 6 patients (13.6%) in the second. In patients of both groups there was an increase in NT-proBNP in the dynamics at all stages, and in the 2nd group, with a liberal regimen of intraoperative fluid therapy, it was more pronounced. It should be noted that the obtained values of NT-proBNP in all patients did not differ significantly from those allowed for this age group; such dynamics of NT-proBNP may indicate a relative risk of complications of liberal fluid therapy in patients with baseline heart failure.

One of the important points when choosing the mode of fluid therapy in patients with high cardiac risk is the assessment of the initial volemic status and careful monitoring of water balance in the perioperative period with the desire for “zero” balance. The obtained dynamics of laboratory markers of myocardial damage indicates that in patients with a significant reduction in cardiac reserves compensated for heart failure, a restrictive fluid regimen is preferable, which is also confirmed by slight changes in the concentration of biomarkers.

Conclusion. Thus, the study demonstrated the relative safety of selected fluid regimens in patients with concomitant coronary heart disease without signs of congestive heart failure.

Keywords: fluid therapy, cardiospecific biomarkers, ischemic heart disease, myocardial injury.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування