

DOI: 10.26693/jmbs05.06.136

УДК 616.34-616.345

Луцик А. П.¹, Шоріков Є. І.²

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ У ДІАГНОСТИЦІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна²Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

shorikova.dina@gmail.com

У статті наведено діагностичну цінність клінічних та лабораторних ознак за верифікації глибини ендоскопічного ураження у хворих з неспецифічним виразковим колітом.

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 68 хворих на виразковий коліт ВК (36 чоловіків та 32 жінки, середній вік – 38,0±4,5 років). Проведено клінічне, лабораторне, імунологічне дослідження, а також комп'ютерна томографія. Всім пацієнтам проводили колоноскопію. Активність захворювання визначали за класифікацією Truelove-Witts.

Результати дослідження. Доведено, що всі кишкові симптоми (частота випорожнення більше 4 разів на добу, біль в животі, тенезми, гематохезія) мали вірогідну діагностичну цінність ($p < 0,05$) за наявності контактної ранимості та звизракування слизової кишківника. Найбільша чутливість був характерною для болю в животі (94,1 [84,1-96,3]). Встановлено, що діагностична чутливість тахікардії та увеїту є невірогідною. Серед клінічних показників найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому ($p < 0,05$), серед додаткових ознак - для склерозуючого холангіту, $p < 0,05$.

Відносно лабораторних показників діагностична цінність доведена для рівня гемоглобіну < 90 г/л ($p < 0,05$) та гіпопротеїнемії ($p < 0,05$). Діагностичну концентрацію С-реактивного протеїну для прогнозування дефекту слизової встановлено на рівні більше 10 мг/л за чутливістю та специфічністю ($p < 0,05$). Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального кальпротектину більше 200 мкг/г, ($p < 0,05$).

Висновок. Верифіковано, що метод комп'ютерної томографії є високочутливим та високоспецифічним, з низькою вірогідністю хибно-негативного та хибнопозитивного результатів для діагностики виразкових дефектів слизової шлунково-кишкового тракту при неспецифічному виразковому коліті ($p < 0,05$).

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, С-реактивний протеїн, кальпротектин, діагностична цінність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової НДР кафедри хірургії №1 Національно-

го медичного університету ім. О. О. Богомольця. «Удосконалення діагностики, лікування та реабілітації хворих із захворюваннями органів травлення», № державної реєстрації 018U003918.

Вступ. Виразковий коліт (ВК) – це патологічний стан, при якому спостерігається запалення товстої кишки дифузного характеру, що розпочинається у межах слизової оболонки, але часто уражує підслизовий і м'язовий шари стінки товстої кишки [1]. За поширеністю серед захворювань шлунково-кишкового тракту ВК поступається іншим нозологічними формами, але за кількістю ускладнень та за їх тяжкістю перебігу займає домінуючі позиції в усьому світі [2]. У Європі, Австралії, Північній Америці щороку виявляють від 8 до 15 нових випадків на 100000 тис. населення на рік [1]. Окрім того, спостерігається щорічне зростання показників преваленсу ВК у усьому світі, особливо в індустріально розвинених регіонах [3]. Виняток становлять країни Південно-Східної Азії, Південної Америки, Японії [4].

Етіологія виразкового коліту досі невідома. У зв'язку з цим методи лікування і діагностики, що існують, не є повною мірою ефективними. Вважається, що ВК являється поліетіологічним захворюванням [5, 6]. Виявлені зміни гуморального імунітету підтверджуються високим титром антитіл до кишкових бактерій, що дозволяє віднести ВК до аутоімунної групи [3]. Епітеліальний бар'єр товстої кишки перешкоджає проникненню бактерій та токсичних речовин у внутрішнє середовище організму. Порушення його структури та функції може призводити до транслокації кишкової мікрофлори у внутрішнє середовище організму і розвитку запальних захворювань кишечника [7].

Кількість робіт, присвячених комплексній оцінці ролі клінічних, лабораторних та ендоскопічних чинників у формуванні несприятливих форм ВК недостатньо, а їх результати є неоднозначними.

Мета дослідження – визначити діагностичну цінність клінічних та лабораторних ознак відносно верифікації глибини ендоскопічного ураження у хворих з неспецифічним виразковим колітом.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 68 хворих на ВК (36 чоловіків та 32 жінки, середній вік – 38,0±4,5 років). Пацієнти обстежувались

на базі трьох лікувальних закладів: Київської міської клінічної лікарні №18 (м. Київ), Дорожньої лікарні №1 (м. Київ), Обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). У дослідження включали дорослих пацієнтів з встановленим діагнозом ВК, всім проводили колоноскопію (відеоколоноскоп Olympus cv150, Olympus Corporation, Японія). Активність захворювання визначали за класифікацією Truelove-Witts. Рівень кальпротектину (КП) в зразках калу визначали в перші 3-5 днів імуноферментним методом (Buhlmann, Швейцарія). Комп'ютерну томографію проводили на апараті SIEMENS Somatom Emotions 16 slices за загальноприйнятою методикою.

Для статистичного аналізу використовували програмний пакет EpiInfo, версія 3.3.2. Визначення діагностичної цінності проводилось із підрахунком чутливості, специфічності, діагностичної цінності, 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). При $p < 0,05$ розбіжності вважали вірогідними.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участь людини (1964-2013 рр.). Розглянуто Комісією з питань біомедичної етики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Порушень морально-правових норм при проведенні дослідження не виявлено.

Результати дослідження. Тривалість захворювання у пацієнтів становила від 1 до 60 місяців. Скарги на болі в животі за ходом кишечника виявлено у 54 хворих (79,4%). Наявність рідкого випорожнення мало місце у 64 осіб (94,1%), у 64 пацієнтів (94,1%) спостерігалось підвищення температури тіла. Болючість при пальпації живота відзначали у 60 осіб (88,2%). Маса тіла була нижчою за нормальну у 64 пацієнтів (94,1%). Легкий ступінь важкості виявлено у 20,6% (14 чол.), середній ступінь важкості – у 50,0% (34 чол.), важкий ступінь – у 29,4% (20 чол.).

Доведено, що всі кишкові симптоми (частота випорожнення більше 4 разів на добу, біль в животі, тенезми, гематохезія) мали вірогідну діа-

гностичну цінність ($p < 0,05$) за наявності контактної ранимості та звиразкування слизової кишківника. Найбільша чутливість був характерною для болю в животі (94,1 [84,1 – 96,3]).

Для позакишкових симптомів – лихоманки, зниження ваги, анемії, за наявності дефекту слизової оболонки товстого кишківника під час колоноскопії, було відмічено вірогідну діагностичну цінність за показниками чутливості, специфічності, відношення шансів ($p < 0,05$) (табл. 1). Найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому (чутливість – 82,4 [70,6-88,4], специфічність – 96,7 [79,5-97,0]; $p < 0,05$).

Таблиця 1 – Діагностична цінність загальних позакишкових симптомів, що корелюють з ендоскопічними ознаками (контактна ранимість, виразкування)

Показник	Лихоманка	Тахікардія	Зниження ваги	Анемія
Чутливість	65,6 [53,0-75,3]*	50,0 [36,7-61,3]*	70,6 [58,3-79,2]*	82,4 [70,6-88,4]*
Специфічність	96,7 [79,6-97,0]*	66,7 [49,0-81,5]*	86,7 [67,9-91,2]*	96,7 [79,5-97,0]*
Вірогідність хибно-позитивного тесту	3,33 [3,2-12,4]*	33,3 [20,9-51,8]*	13,3 [7,86-32,1]*	3,33 [3,12-20,5]*
Вірогідність хибно-негативного тесту	34,4 [24,7-46,9]*	50,0 [36,7-61,3]*	29,4 [20,8-41,7]*	17,7 [11,6-29,4]*
Відношення шансів	55,4 [7,1-434,0]*	2,0 [0,6-6,5]*	15,6 [4,8-50,5]*	135,3* [16,8-209,7]
AUC ROC	81,1 [72,4-89,9]*	58,3 [44,8-71,9]*	78,6 [67,9-89,3]*	89,5 [82,2-96,8]*

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність ($p < 0,05$)

Додаткові позакишкові симптоми (артропатія, увеїт, склерозуючий холангіт) зустрічалися в 8 (артропатія), 6 (увеїт) та 12 (склерозуючий холангіт) випадках серед обстежених хворих. «Шанси» діагностичної цінності увеїту були невірогідними ($p > 0,05$). Найбільшою діагностичною цінністю, за співставлення з наявністю контактної ранимості та виразок дистального відділу при ВК характеризувалось наявність склерозуючого холангіту, хоча чутливість цієї ознаки досягала 30,9 [20,0-43,1], проте її специфічність становила 96,7 [79,6-97,0]; $p < 0,05$.

Серед загальноприйнятих лабораторних показників вивчалися наступні параметри – вміст гемоглобіну менше 90 г/л, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) більше 20 мм/год., лейкоцитоз більше 9×10^9 /мл, вміст загальний білок менше 60 г/л (табл. 2). Найбільша діагностична цінність була доведена для рівня гемоглобіну < 90 г/л (чутливість – 70,6 [58,3-79,2], специфічність – 96,7 [79,6-97,0], відношення шансів – 69,6 [8,9-146,1]; $p < 0,05$) та гіпопротеїнемії (чутливість – 66,2 [53,9-75,5],

специфічність – 96,7 [83,3-99,4], відношення шансів – 56,7 [7,3-143,3]; $p < 0,05$).

Стосовно прозапальних маркерів (С-реактивного протеїну (СРП) та фекального КП) були обрані межові значення більше 10 мг/л в плазмі крові для СРП та більше 200 мкг/г фекального КП у випорожненнях. Діагностичну цінність СРП встановлено на рівні 89,7 [78,7-93,5] за чутливістю, 96,7 [83,3-99,4] – за специфічністю, 252,7 [29,7-2151,0] – за відношенням шансів. Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального КП більше 200 мкг/г - (85,3 [73,7-90,5] та 96,7 [83,3-99,4]); $p < 0,05$. Відношення шансів – 168,2 [20,5-1378,2] (табл. 3).

Було доведено можливість використання КТ для діагностики виразкових дефектів при ВК. Метод є високочутливим (95,6 [85,9-97,1]), високоспецифічним (96,7 [83,3-99,4]), з низькою вірогідністю хибнонегативного та хибнопозитивного результатів ($p < 0,05$) (табл. 3).

Обговорення результатів дослідження. На сьогоднішній день існують значні складнощі у скринінговій діагностиці неспецифічного виразкового коліту та прогнозування важкості ендоскопічних уражень, про що свідчать дослідження багатьох авторів. Також немає специфічних лабораторних параметрів, які були б патогномічними для ВК та надавали б можливість провести диференційну діагностику цього захворювання від інших запальних захворювань кишечника. Окрім того, відсутні лабораторні показники, які б дали можливість точно передбачити ймовірність розвитку ускладнень ВК [3, 5].

Вважається, що лабораторні тести проводяться для оцінки тяжкості захворювання. Більшість ознак, які виявляються ними, вважаються неспецифічними. Зокрема, за результатами загального аналізу крові виявляються лейкоцитоз, анемія або тромбоцитоз; комплексний метаболічний профіль характеризується порушеннями електролітного гомеостазу, що пов'язані із втратою рідини, та гіпоальбумінемією, яка виникає внаслідок розвитку синдрому мальабсорбції [1, 6]. Наведені ознаки практично не співставляються із важкістю ендоскопічного ураження, проте вони мають значну діагностичну цінність, що було доведено в нашому дослідженні.

Таблиця 2 – Діагностична цінність загальних лабораторних показників, що корелюють з ендоскопічними ознаками (контактна ранимисть, виразкування)

Показник	Гемоглобін <90 г/л	ШОЕ >20 мм/г	Лейкоцитоз	Заг. білок <60 г/л
Чутливість	70,6 [58,3-79,2]*	88,2 [77,1-92,6]*	55,9 [44,1-66,6]*	66,2* [53,9-75,5]
Специфічність	96,7 [79,6-97,0]*	73,3 [54,4-83,8]*	96,7 [79,6-97,0]*	96,7* [83,3-99,4]
Вірогідність хибнопозитивного тесту	3,33 [3,12-20,5]*	26,7 [16,2-45,6]*	3,33 [3,12-20,5]*	3,33* [3,12-20,5]
Вірогідність хибнонегативного тесту	29,4 [20,8-41,7]*	11,8 [6,08-21,5]*	44,1 [33,4-55,9]*	33,8* [24,4-46,0]
Відношення шансів	69,6 [8,9-146,1]*	20,6 [6,9-61,7]*	36,7 [4,7-185,4]*	56,7* [7,3-143,3]
AUC ROC	83,6 [75,4-91,9]*	80,8 [69,2-92,3]*	76,3 [67,4-85,1]*	81,4* [72,9-89,9]

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність ($p < 0,05$)

Таблиця 3 – Діагностична цінність прозапальних маркерів та комп'ютерної томографії за оцінки ендоскопічних ознак (контактна ранимисть, виразкування)

Показник	С-реактивний протеїн >10 мг/л	Фекальний кальпротектин >200 мкг/г	Комп'ютерна томографія
Чутливість	89,7 [78,7-93,5]*	85,3 [73,7-90,5]*	95,6 [85,9-97,1]*
Специфічність	96,7 [83,3-99,4]*	96,7 [83,3-99,4]*	96,7 [83,3-99,4]*
Вірогідність хибнопозитивного тесту	3,33 [3,12-20,5]*	3,33 [3,12-20,5]*	3,33 [3,12-20,5]*
Вірогідність хибнонегативного тесту	10,3 [6,42-21,2]*	14,7 [9,46-26,2]*	4,41 [2,88-14,0]*
Відношення шансів	252,7 [29,7-2151,0]*	168,2 [20,5-1378,2]*	628,3 [62,7-6299,2]*
AUC ROC	93,2 [86,8-99,5]*	91,0 [84,0-97,9]*	96,1 [90,8-100,0]*

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність ($p < 0,05$)

З іншого боку, визначення маркерів запалення – змін швидкості зсідання еритроцитів та вмісту сироваткового Среактивного протеїну можуть бути специфічними для оцінки активності захворювання у окремих пацієнтів, що вказується в роботах різних дослідників [2, 7, 8]. Також, рівень фекального кальпротектину позитивно корелює із клінічними, ендоскопічними та радіологічними показниками активності захворювання, а підвищення його вмісту може свідчити за рецидив захворювання, можливість подальшої тяжкості перебігу та вірогідності колектомії [7, 9].

Окрім того, вважається, що комп'ютерна томографія ефективна при виявленні екстралюмінальних причин ВК і таких ускладнень, як перфорація та абсцес, і її чутливість становить 80-88% [1]. В даній роботі встановлено доцільність комп'ютерного

томографічного дослідження у діагностиці уражень слизової оболонки товстого кишківника.

Висновки

1. Для позакишкових симптомів – лихоманки, зниження ваги, анемії, за наявності дефекту слизової оболонки товстого кишківника під час колоноскопії, було відмічено вірогідну діагностичну цінність за показниками чутливості, специфічності, відношення шансів ($p < 0,05$). Найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому ($p < 0,05$), серед додаткових ознак - для склерозуючого холангіту, $p < 0,05$.
2. Серед загальних лабораторних показників діагностична цінність доведена для рівня гемоглобіну < 90 г/л ($p < 0,05$) та гіпопротеїнемії

($p < 0,05$). Діагностичну цінність концентрації С-реактивного протеїну для прогнозування дефекту слизової встановлено на рівні більше 10 мг/л ($p < 0,05$). Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального кальпротектину більше 200 мкг/г ($p < 0,05$).

3. Метод комп'ютерної томографії є високочутливим (95,6 [85,9-97,1]), високоспецифічним (96,7 [83,3-99,4]), з низькою вірогідністю хибно-негативного та хибнопозитивного результатів (3,33 [3,12-20,5], 4,41 [2,88-14,0]) для діагностики дефектів слизової ШКТ при ВК.

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні діагностичної цінності клініко-лабораторних ознак для оцінки ефективності специфічного медикаментозного лікування.

References

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 74.
2. Rodríguez-Lago I, Zabana Y, Acosta MB. Diagnosis and natural history of preclinical and early inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(5): 443-452. doi: 10.20524/aog.2020.0508
3. Krzystek-Korpaczka M, Kempniński R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(6): 367. doi: 10.3390/diagnostics10060367
4. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 12: 6-12. doi: 10.2991/jeqh.k.200330.001
5. Kostoff RN, Briggs MB, Shores DR. Treatment repurposing for inflammatory bowel disease using literature-related discovery and innovation. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(33): 4889-4899. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.4889
6. Ma R, Meng R, Zhang X, Sun Z, Lei Y. Correlation between fecal calprotectin, ulcerative colitis endoscopic index of severity and clinical outcome in patients with acute severe colitis. *Exp Ther Med*. 2020; 20(2): 1498-1504. doi: 10.3892/etm.2020.8861
7. Fagerberg UL. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 468-472. doi: 10.1097/00005176-200310000-00013
8. Stevens TW, Gecse K, Turner JR. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Concentration in Evaluating Therapeutic Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 20: 31128-9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.019
9. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 556-565. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025

УДК 616.34-616.345

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Луцик А. П., Шориков Е. И.

Резюме. В статье представлена диагностическая ценность клиническо-лабораторных признаков к глубине эндоскопического поражения у больных с неспецифическим язвенным колитом.

Объект и методы исследования. Обследовано 68 больных язвенным колитом ВК (36 мужчин и 32 женщины, средний возраст - $38,0 \pm 4,5$ лет). Проведено клиническое, лабораторное, иммунологическое исследование, а также компьютерная томография. Всем пациентам проводили колоноскопию. Активность заболевания определяли за классификацией Truelove-Witts.

Результаты исследования. Доказано, что все кишечные симптомы (частота стула более 4 раз в сутки, боль в животе, тенезмы, гематохезия) имели достоверную диагностическую ценность ($p < 0,05$) при наличии контактной ранимости и изъязвления слизистой кишечника. Наибольшая чувствительность был характерной для боли в животе (94,1 [84,1-96,3]). Установлено, что диагностическая чувствительность тахикардии и увеита является недостоверной. Среди клинических показателей наибольшую диагностическую ценность установлено для анемического синдрома ($p < 0,05$), среди дополнительных признаков - для склерозирующего холангита, $p < 0,05$.

Относительно лабораторных показателей диагностическая ценность доказана для уровня гемоглобина <90 г/л ($p < 0,05$) и гипопроteinемии ($p < 0,05$). Диагностическая концентрация С-реактивного протеина для прогнозирования дефекта слизистой определена на уровне более 10 мг/л по чувствительности и специфичности ($p < 0,05$). Высокочувствительным и высокоспецифичным был уровень фекального кальпротектина более 200 мкг/г ($p < 0,05$).

Вывод. Верифицировано, что метод компьютерной томографии является высокочувствительным и высокоспецифичным, с низкой вероятностью ложноотрицательных и ложноположительных результатов для диагностики язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта при неспецифическом язвенном колите ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, С-реактивный протеин, кальпротектин, диагностическая ценность.

UDC 616.34-616.345

Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Parameters in the Diagnosis of Non-Specific Ulcer Colitis

Lutsyk A. P., Shorikov E. I.

Abstract. The etiology of ulcerative colitis is still unknown. The number of works dealing with a comprehensive assessment of the role of clinical, laboratory, endoscopic, as well as immunological and genetic factors in the formation of unfavorable forms of ulcerative colitis is extremely small, and their results seem ambiguous.

The purpose of the study was to determine the diagnostic value of clinical and laboratory signs in relation to verification of the depth of endoscopic lesion in patients with ulcerative colitis.

Material and methods. 68 patients with ulcerative colitis (36 men and 32 women) were examined. The average age was 38.0 ± 4.5 years. All patients were inspected with colonoscopy. Clinical, laboratory, immunological research, as well as computed tomography were carried out. Disease activity was determined according to the Truelove-Witts classification.

Results and discussion. The obtained results showed that all intestinal symptoms (stool frequency more than 4 times a day, abdominal pain, tenesmus, hematochezia) had a reliable diagnostic value ($p < 0.05$) in the presence of contact vulnerability and ulceration of the intestinal mucosa. The greatest sensitivity was characteristic of abdominal pain (94.1 [84.1-96.3]). It was found that the diagnostic sensitivity of tachycardia and uveitis is unreliable. Among the clinical indicators, the greatest diagnostic value was established for anemic syndrome ($p < 0.05$), among additional signs was for sclerosing cholangitis ($p < 0.05$).

With regard to laboratory parameters, the diagnostic value was proven for hemoglobin levels <90 g/l ($p < 0.05$) and hypoproteinemia ($p < 0.05$). The diagnostic concentration of C-reactive protein for predicting a mucosal defect was determined at a level of more than 10 mg/L in terms of sensitivity and specificity ($p < 0.05$). The level of fecal calprotectin more than 200 $\mu\text{g/g}$ ($p < 0.05$) was highly sensitive and highly specific.

Conclusion. The study showed the possibilities of computed tomography for verifying of ulcerative defects. The method is highly sensitive in ulcerative colitis (sensitivity is 95.6 [85.9-97.1], specificity is (96.7 [83.3-99.4]), with a low probability of false-negative and false-positive results ($p < 0.05$).

Keywords: ulcerative colitis, intestinal symptoms, hemoglobin, sclerosing cholangitis, C-reactive protein, calprotectin, diagnostic value.

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 31.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування