

Порівняльна характеристика впливу неінвазивної й інвазивної вентиляції легенів на перебіг сепсису

О. В. Олійник^{1,2}, О. В. Емяшев³, К. Ю. Кренюв⁴, Я. В. Олійник⁵, А. Сліфїрчик¹, Б. Перевізник⁵

¹Київський національний медичний університет імені О. О. Богомольця,

²Вища державна школа імені Папи Римського Івана Павла II в Білій Підлясці, Республіка Польща,

³Тернопільська університетська лікарня,

⁴Хмельницька обласна лікарня,

⁵Тернопільський національний медичний університет

Comparative characteristic of impact of noninvasive and invasive pulmonary ventilation on the sepsis course

O. V. Oliynyk^{1,2}, O. V. Emyashev³, K. Yu. Krenyov⁴, Ya. V. Oliynyk⁵, A. Slifirchik¹, B. Pereviznyk⁵

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²The High State School named after the Pope Ivan Paul II in Bila Pidlyaska, Republic of Poland,

³Ternopil University Hospital,

⁴Khmelnitskyi Regional Hospital,

⁵I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Реферат

Мета. Порівняти вплив неінвазивної й інвазивної вентиляції легенів на перебіг сепсису, обумовленого тяжкою нейротравмою й ускладненого гострим респіраторним дистрес-синдромом легкого ступеня.

Матеріали і методи. У рандомізованому багаточентровому дослідженні взяли участь 60 пацієнтів (усі – чоловіки) з діагнозом: гостра черепно-мозкова травма, сепсис, гострий респіраторний дистрес-синдром легкого ступеня. Середній вік пацієнтів становив (43,8 ± 8,6) року. Методом випадкового розподілу хворих було сформовано дві групи по 30 хворих у кожній. У 1-й групі в лікуванні хворих використовували режим примусової інвазивної вентиляції легенів з контролем об'єму (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation – SIMV). У 2-й групі застосовували режим неінвазивної вентиляції легенів (Constant Positive Airway Pressure – CPAP). Критеріями невключення пацієнтів у дослідження були: порушення свідомості, нестабільна гемодинаміка, наявність рентгенологічних ознак пневмонії. При проведенні вентиляції в режимі SIMV дихальний об'єм встановлювали з розрахунку 4 – 6 мл/кг маси тіла хворого, тиск плато не перевищував 22,5 мм рт. ст. При цьому позитивний тиск у кінці видиху становив 6,0 мм рт. ст. При проведенні неінвазивної вентиляції легенів використовували позитивний тиск у кінці видиху 6,0 мм рт. ст. і тиск підтримки до 11,3 мм рт. ст., максимальний тиск не перевищував 22,5 мм рт. ст.

Результати. Вентиляція у режимі CPAP сприяла позитивному тиску у кінці видиху на протидію вентиляції в режимі SIMV, поліпшенню перебігу сепсису, що проявлялося зменшенням лейкоцитозу в 1,3 рази, вмісту прокальцитоніну в сироватці крові в 2 рази, частоти виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії у 5 разів і показника смертності в 3 рази.

Висновки. Отримані дані дають підстави зробити висновок про те, що застосування неінвазивної вентиляції легенів у хворих із сепсисом та гострим респіраторним дистрес-синдромом легкого ступеня сприяє зниженню ризику виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії і показника смертності.

Ключові слова: неінвазивна вентиляція легенів; сепсис.

Abstract

Objective. To compare the impact of noninvasive and invasive pulmonary ventilation on the course of sepsis, caused by severe neurotrauma, complicated by an acute respiratory distress syndrome of light degree.

Materials and methods. In a randomized multicenter investigation 60 patients took part (all – the men) with diagnosis: an acute cranio-cerebral trauma, sepsis, an acute respiratory distress-syndrome of light degree. The patients' average age was (43.8 ± 8.6) yr. Method of accidental distribution of patients was used to form two groups with 30 patients in every one. In the first group a regime of coerced invasive pulmonary ventilation with the volume control (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation – SIMV) was applied in the treatment. In the second group a regime of noninvasive pulmonary ventilation (Constant Positive Airway Pressure – CPAP) was applied. There were established the exclusion criteria for the investigation: disorder of cognition, unstable hemodynamics, presence of roentgenological signs of pneumonia. While conduction of ventilation in the SIMV regime a respiratory volume was established and calculated by 4 – 6 ml/kg of the patient's body mass, the pressure plateau did not exceed 22.5 mm Hg, while end-expiratory positive pressure have constituted 6.0 mm Hg. While conduction of noninvasive pulmonary ventilation there was used the end-expiratory positive pressure 6.0 mm Hg value with supportive pressure up to 11.3 mm Hg, and maximal pressure did not exceeded 22.5 mm Hg.

Results. Ventilation in the CPAP regime have predicted the positive end-respiratory pressure as opposite towards ventilation in the SIMV regime, and the sepsis course improvement, manifested by leukocytosis reduction in 1.3 times, procalcitonin content in the blood serum – in 2 times, occurrence of the ventilator-associated pneumonia – in 5 times and mortality index – in 3 times.

Conclusion. The data obtained lead to conclusion, that application of noninvasive pulmonary ventilation in septic patients and acute respiratory distress-syndrome of light degree promotes lowering of the occurrence risk for a ventilator-associated pneumonia and mortality index.

Keywords: noninvasive pulmonary ventilation; sepsis.

Проблема лікування хворих з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), який виник як прояв або ускладнення сепсису, є надзвичайно актуальною. У середньому сепсис діагностують у 30% пацієнтів, що лікуються у відділеннях інтенсивної терапії [1]. Смертність пацієнтів із сепсисом залежить від кількості уражених органів або систем. Якщо розвивається дисфункція двох органів або систем організму, смертність становить близько 46%, трьох органів або систем організму – близько 76% [2]. За статистикою ГРДС виникає приблизно у 30% хворих із сепсисом. Штучна вентиляція легенів (ШВЛ) є базисним методом лікування ГРДС з рівнем доказовості А. Принциповим питанням при проведенні ШВЛ у хворих із ГРДС є її режим і використовувані параметри. У хворих із ГРДС, який виник як прояв або ускладнення сепсису, рекомендованим є режим примусової вентиляції з контролем об'єму, при якому дихальний об'єм становить 4 – 6 мл/кг маси тіла хворого, а тиск плато не перевищує 22,5 мм рт. ст. [3]. Одним із найперших ускладнень і частою причиною смерті пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, є вентилятор-асоційована пневмонія. Ефективним методом профілактики вентилятор-асоційованої пневмонії вважають неінвазивну вентиляцію легенів (НВЛ) [4]. С. Hodgson і співавтори [5] використовували НВЛ у хворих з легкою формою ГРДС, але зазначили щодо можливості застосування такого методу лікування низку обмежень, серед яких розлади свідомості і нестабільність гемодинаміки. З нашої точки зору, порівняльне вивчення ефективності примусової ШВЛ і НВЛ у хворих із сепсисом і ГРДС легкого ступеня є досить актуальним.

Мета дослідження: порівняти результати лікування хворих з тяжкою нейротравмою, сепсисом і ГРДС легкого ступеня в залежності від використаного режиму вентиляційної підтримки: примусової вентиляції з контролем об'єму або НВЛ.

Матеріали і методи дослідження

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні взяли участь 60 пацієнтів (усі – чоловіки) з діагнозом: гостра черепно-мозкова травма, сепсис, ГРДС легкого ступеня. Середній вік пацієнтів становив $(43,8 \pm 8,6)$ року. Дослідження проводили на базі відділень анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні та Хмельницької обласної лікарні. Діагноз сепсису і ГРДС встановлювали за наявності відповідних критеріїв [6]. Усім хворим проводили мікробіологічне дослідження виділень із ран і крові. У більшості пацієнтів була виявлена грамнегативна мікрофлора. Для хіміотерапевтичного лікування найчастіше використовували комбінацію цефалоспоринолу з одним з аміноглікозидів.

Методом випадкового розподілу хворих було сформовано дві групи по 30 хворих у кожній. У 1-й групі для лікування хворих використовували режим примусової інвазивної вентиляції з контролем об'єму (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation – SIMV). У 2-й групі застосовували режим НВЛ (Constant Positive Airway Pressure – CPAP). Вентиляцію проводили з використанням апарату

Dräger–Carina. Не включали в дослідження пацієнтів, які мали порушення свідомості, оцінені за шкалою ком Глазго сумою балів нижче 13, нестабільну гемодинаміку, рентгенологічні ознаки пневмонії. При проведенні вентиляції в режимі SIMV дихальний об'єм встановлювали з розрахунку 4 – 6 мл/кг маси тіла хворого, тиск плато не перевищував 22,5 мм рт. ст. При цьому позитивний тиск у кінці видиху (ПТКВ) становив 6,0 мм рт. ст. [7]. При проведенні НВЛ у режимі CPAP використовували величину ПТКВ 6,0 мм рт. ст. і тиск підтримки до 11,3 мм рт. ст., максимальний тиск не перевищував 22,5 мм рт. ст. [8].

До початку лікування у всіх пацієнтів визначали кількість лейкоцитів у периферичній крові і вміст прокальцитоніну в сироватці крові, величину респіраторного індексу (PI). Через тиждень вентиляції у кожній групі визначали кількість пацієнтів, у яких виникла вентилятор-асоційована пневмонія, кількість лейкоцитів у периферичній крові, рівень прокальцитоніну в сироватці крові, величину PI.

При статистичному опрацюванні масив даних було перевірено на нормальний розподіл з використанням тесту Шапіро–Вілкс. Вихідні дані мали нормальний розподіл; t-критерій Ст'юдента використовували для визначення статистичної значущості порівнюваних середніх значень. Зміни вважали статистично значущими при $p < 0,001$. Для розрахунків використовували програми Microsoft Excel 2010 і Statsoft STATISTICA 10.

Результати

До початку лікування у всіх хворих спостерігали лейкоцитоз – у середньому $14,6 \times 10^9$ в 1 л, підвищення рівня прокальцитоніну в крові до 1,62 нг/мл і зниження PI до 219,4 мм рт. ст.

Використання різних режимів вентиляції легенів супроводжувалося змінами досліджуваних показників (див. таблицю). Так, в обох групах відзначали збільшення величини PI. Однак якщо на тлі застосування режиму SIMV цей показник зростав статистично недостовірно на 18,1%, то на тлі застосування НВЛ його зростання становило 44,2% і було статистично достовірним ($p < 0,001$). Ми не спостерігали зниження вмісту прокальцитоніну в крові у хворих, яким застосовували інвазивну методику вентиляції. На тлі НВЛ відзначали достовірне зниження рівня прокальцитоніну в крові в 2 рази ($p < 0,001$). Подібну тенденцію спостерігали і щодо змін кількості лейкоцитів у периферичній крові. На тлі вентиляції в режимі SIMV кількість лейкоцитів у порівнянні з вихідним рівнем абсолютно не змінювалася. Використання НВЛ приводило до достовірного зменшення лейкоцитозу в 1,3 рази ($p < 0,001$).

Частота виникнення і розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії була різною у пацієнтів, у яких використовували різні методи вентиляції. На тлі використання НВЛ така пневмонія розвинулась тільки у 1 (3,3%) пацієнта, після застосування вентиляції в режимі SIMV – у 5 (16,7%) пацієнтів.

Протягом тижня, коли застосовували інвазивну вентиляцію легенів, померли 3 (10,0%) пацієнти. Після тижневої НВЛ помер тільки 1 (3,3%) пацієнт.

Динаміка досліджуваних показників у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою, сепсисом і ГРДС легкого ступеня в залежності від використаного режиму вентиляції легенів

Показник	До початку лікування	Через тиждень вентиляції легенів у режимі	
		SIMV (n=30)	CPAP (n=30)
PI, мм рт. ст.	219,4 ± 11,6	259,2 ± 26,4	316,5 ± 16,2*
Прокальцитонін крові, нг/мл	1,62 ± 0,18	1,59 ± 0,24	0,80 ± 0,19*
Кількість лейкоцитів у периферичній крові, × 10 ⁹ в 1 л	14,6 ± 1,3	14,6 ± 2,0	11,0 ± 1,0*
Кількість хворих з вентилятор-асоційованою пневмонією	-	5	1
Кількість пацієнтів, які померли	-	3	1
<i>Примітка.</i>	* - p < 0,001 у порівнянні з показником у пацієнтів, яким проводили вентиляцію легенів у режимі SIMV.		

Обговорення

Зміни PI можна пояснити в такий спосіб: чим більше виражена гіпоксія, тим більш виражене зниження величини PI [3]. Зростання PI на тлі лікування свідчить про зменшення гіпоксичних процесів і поліпшення кисневого балансу. Ми спостерігали достовірне зростання PI в 1,4 разу (p < 0,001) лише на тлі НВЛ.

Як відомо, одним із маркерів сепсису є зростання в крові вмісту прокальцитоніну вище 0,2 нмоль/л. До початку лікування середні значення рівня прокальцитоніну в крові становили 1,62 нмоль/л. Інвазивна вентиляція легенів не привела до зниження вмісту прокальцитоніну. На тлі застосування НВЛ рівень прокальцитоніну в крові достовірно знижувався в 2 рази та був у 2 рази нижче (p < 0,001), ніж у пацієнтів, яким проводили вентиляцію в режимі SIMV. Це свідчило про зниження активності інфекційного процесу і підвищення ефективності лікування пацієнтів, яким застосовували НВЛ [9].

До подібних висновків можна дійти на основі аналізу змін кількості лейкоцитів у периферичній крові. На тлі лікування з використанням НВЛ реєстрували достовірне зниження кількості лейкоцитів у крові в 1,3 разу (p < 0,001). Застосування режиму SIMV не впливало на значення цього показника.

Вентилятор-асоційована пневмонія на тлі НВЛ виникла у 1 (3,3%) пацієнта, на тлі примусової вентиляції – у 5 (16,7%) пацієнтів, тобто у цій групі частота такої пневмонії була у 5 разів більше. Вентилятор-асоційована пневмонія виникла у 3% пацієнтів у кожен із перших 5 днів вентиляції в режимі SIMV, потім у 2% хворих у кожний наступний день [10]. Таким чином, через 7 днів ШВЛ, якщо розрахувати показник захворюваності на вентилятор-асоційовану пневмонію згідно з даними, наведеними в літературі, становив би 19%. У нашому дослідженні частота виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії при використанні режиму SIMV була дещо меншою – 16,7%. Застосування НВЛ приводило до зниження частоти розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії до 3,3%.

Виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії у хворих, яким проводили вентиляцію в режимі SIMV, значно ускладнювало перебіг захворювання. На тлі проведення НВЛ помер 1 (3,3%) пацієнт, на тлі проведення примусової вентиляції померли 3 (10,0%) хворих. З огляду на описані

зміни вмісту в крові прокальцитоніну і лейкоцитів, можна стверджувати, що перебіг сепсису на фоні застосування примусової вентиляції був більш агресивним. Можна констатувати, що інвазивна вентиляція сприяла розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії, яка погіршувала перебіг сепсису. Відповідно збільшувалася смертність.

Отримані дані можуть бути приводом для того, щоб ще раз повернутися до питання про можливість застосування НВЛ у хворих із сепсисом та ГРДС легкого ступеня. Для початку зазначимо, що більшість раніше проведених досліджень стосувалася пошуків відповіді на питання про принципovu доцільність застосування НВЛ на тлі ГРДС різного ступеня тяжкості.

J. E. Sevransky і співавтори [11] не змогли дати певної відповіді на це питання. Вони рекомендували обов'язкове використання показника ПТКВ і дихальних об'ємів з розрахунку 4 – 5 мл на 1 кг маси тіла хворого при вентильованні відповідного контингенту пацієнтів.

У проведеному в 2006 р. мета-аналізі [12] стверджувалося, що додавання НВЛ до стандартного лікування ГРДС не впливало на виживання пацієнтів. Однак результати аналізу були неоднозначними. Автори зробили висновок про необхідність проведення подальших досліджень з цього питання.

Є дослідження, присвячене використанню НВЛ у гемодинамічно стабільних пацієнтів з ГРДС легкого ступеня [13]. Його автори не рекомендують використання НВЛ як альтернативи інвазивній вентиляції у пацієнтів з тяжким і середньої тяжкості ГРДС. Але були зроблені висновки про те, що застосування НВЛ може бути надзвичайно корисним у пацієнтів з ослабленим імунітетом, у яких інтубація значно збільшує ризик інфекції, пневмонії та смерті.

G. Bello і співавтори у 2012 р. [14] обстоювали використання НВЛ як методу вибору вентиляції у пацієнтів з легким ГРДС, поєднаним з імуносупресією різного походження.

У наступному проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному в 2014 р. [8], було порівняно тривалість перебування хворих з ГРДС на ШВЛ у режимі SIMV і на НВЛ. Було відзначено скорочення строків перебування хворих на НВЛ.

M. R. Tucci і співавтори [15] вважають, що застосування НВЛ при ГРДС не має ніяких переваг перед інвазивною

вентиляцією, тому необхідне подальше вивчення даного питання у зв'язку з неоднозначністю отриманих результатів.

У мета-аналізі результатів лікування 227 хворих із ГРДС, проведеному в 2016 р. [16], автори стверджували, що застосування НВЛ не впливає на показник смертності у цих пацієнтів.

A. Grassi і співавтори [17] вважають, що застосування НВЛ при ГРДС можливо, але потрібен ретельний підбір пацієнтів із виключенням тих, що мають нестабільну гемодинаміку. На думку цих авторів, показники смертності на тлі проведення вентиляції у примусових режимах і НВЛ достовірно не відрізняються.

З огляду на наведені думки й отримані нами дані, можна зробити висновок про доцільність використання НВЛ у хворих з ГРДС легкого ступеня і сепсисом. Таке лікування сприяє зниженню ризику виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії і показника смертності. Можна стверджувати, що активність септичного процесу за таких умов зменшується, а результати лікування покращуються.

Висновки

Застосування НВЛ у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою, сепсисом і ГРДС легкого ступеня сприяє, на противагу примусовій інвазивній вентиляції легень, поліпшенню перебігу захворювання, що проявляється зменшенням лейкоцитозу в 1,3 разу, вмісту прокальцитоніну в сироватці крові в 2 рази, частоти виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії в 5 разів і показника смертності в 3 рази.

Підтвердження

Фінансування. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Інформація про участь авторів. Олійник О. В. – концепція і дизайн дослідження, статистичне опрацювання, аналіз даних, написання тексту; Емяшев О. В., Креньов К. Ю., Перевізник Б. – збір матеріалу; Олійник Я. В., Сліфчік А. – концепція і дизайн дослідження, аналіз даних.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що вони не мають конфлікту інтересів щодо цього рукопису, незважаючи на різну афіліацію авторів.

Згода на публікацію. Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

- Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLoS One*. 2014;9(9): e107181–96. doi: 10.1371/journal.pone.0107181.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- Guo L, Wang W, Zhao N, Guo L, Chi C, Hou W, et al. Mechanical Ventilation

- Strategies for Intensive Care Unit Patients Without Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care*. 2016;20(1): 226–34. doi: 10.1186/s13054-016-1396-0.
- Philippart F, Bouroche G, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Darmon M, et al. Decreased Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Sepsis Due to Intra-Abdominal Infection. *PLoS One*. 2015;10(9): e0137262. doi: 10.1371/journal.pone.
- Hodgson C, Cooper DJ, Arabi Y, Bennett V, Bersten A, Brickell K, et al. Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure (PHARLAP): A Protocol for a Phase 2 Trial in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Resusc*. 2018;20 (2):139–149. doi: 10.1164/rccm.201901-0109OC.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NK, Wunsch H, et al. Low Tidal Volume Versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;4(4): 271–79. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-337OT.
- Wang X, Xu S, Liu G, Caikai S. Study of timing of invasive and noninvasive sequential ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(5):330–4. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.009.
- Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Front Pharmacol*. 2019; 10:482–9. doi: 10.3389/fphar.2019.00482.
- Spalding MC, Cripps MW, Minshall C. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin*. 2017; 33(2):277–92. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.009.
- Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical Ventilation in Sepsis-Induced Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome: An Evidence-Based Review. *Crit Care Med*. 2004;32 (11):548–53. doi: 10.1097/01.ccm.0000145947.19077.25
- Agarwal R, Reddy C, Aggarwal A, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med*. 2006;100(12):2235–8. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.018
- Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2011;56(10):1583–8. doi: 10.4187/respcare.01209.
- Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation for the immunocompromised patient: always appropriate? *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):54–60. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834e7c21.
- Tucci MR, Costa EL, Nakamura M, Morais CA. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome: The Importance of Ventilator Settings. *J Thorac Dis*. 2016;8(9): 982–6. doi: 10.21037/jtd.2016.09.29
- Luo J, Wang MY, Zhu H, Liang BM, Liu D, Peng XY, et al. Can noninvasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology*. 2014;19(8):1149–57. doi: 10.1111/resp.12383.
- Grassi A, Foti G, Laffey JG, Bellani G. Noninvasive mechanical ventilation in early acute respiratory distress syndrome. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(9):614–620. doi: 10.20452/pamw.4088.

Надійшла 01.12.2019