

DOI: 10.21802/artm.2020.2.14.42.
УДК 616.33/342-002.44-06-005.1-037-07

ШКАЛА ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВНИХ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ

Ф.В. Гринчук, І.І. Дутка

*ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра хірургії № 1,
м. Чернівці, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-7482-442X, e-mail: fedir_grynychuk@ukr.net,
ORCID ID: 0000-0002-7642-5932, e-mail: dutkamed@ukr.net*

Резюме. Відомі шкали прогнозування рецидивів гострих виразкових кровотеч (ГВК) недостатньо надійні.

Метою роботи була розробка шкали для прогнозування ризику виникнення рецидивів ГВК і оцінювання її надійності.

Матеріали та методи. 109 хворих на ГВК, у 29 – рецидив ГВК. У шкалу вміщені такі критерії: клас коморбідної патології, анамнез, температура тіла, застосування гемостатичної терапії до госпіталізації, частота пульсу, пульсовий тиск, клас кровотечі за Forrest, загальна кількість лейкоцитів, загальний білок, креатинін, глутатіон відновлений, фібриназ, співвідношення вмісту дієнових кон'югатів та кетодієнів і спряжених триєнів, протромбіновий індекс, час рекальцифікації плазми, антитромбін III, фібриноген B, співвідношення не ферментаційної та ферментаційної фібринолітичної активності плазми, протеолітична активність плазми за азоколагеном, рівень окиснення нейтральних білків плазми, поліморфізм 5G4 і G43A гена PAI-1.

Результати. Ми пропонуємо поетапне прогнозування. У попередню шкалу внесені критерії, які визначають протягом первинного огляду і проведення ФЕГДС. В основну шкалу також внесені дані лабораторного дослідження. Базовий варіант основної шкали містить рутинні критерії, розширений – критерії стану фібринолізу, протеолізу, редокс-реакцій, генетичних досліджень. Чутливість шкали для попереднього прогнозування становить 89,66 %, а специфічність – 86,8 %. Чутливість основної базової шкали становить 92,86 %, а специфічність – 92,16 %. Чутливість розширеної основної шкали зростає до 100 %, а специфічність – до 95,83 %.

Висновки. Застосування розробленої прогностичної шкали дозволяє обґрунтовано визначити необхідність застосування запобіжних засобів як протягом первинної ФЕГДС, так і впродовж наступного етапу лікування.

Ключові слова: виразкова хвороба, виразкові кровотечі, рецидив кровотечі, прогнозування рецидиву.

Вступ. Гострі виразкові кровотечі (ГВК) є однією з актуальних проблем медицини. Попри суттєві успіхи в їх лікуванні, зумовлені широким впровадженням сучасних алгоритмів, що передбачають використання прогностичних шкал, високотехнологічних ефективних методів ендоскопічного гемостазу, комплексу медикаментозних заходів, летальність внаслідок ГВК становить 10–15 % і зростає майже до 50 % у разі виникнення рецидивних кровотеч (РК) [1, 2]. Водночас частоту розвитку рецидивів оцінюють на рівні 20–50 % [1]. Однією з причин цього є недостатня інформативність прогностичних шкал [3, 4]. У практиці використовують низку шкал, найвідомішими з яких є Glasgow Blatchford, Rockall, Baylor bleeding score, PNED, AIMS65, T-score, Cedars-Sinai Medical Center predictive index. Автори проводять різнобічний аналіз, спрямований на доведення переваг тієї чи іншої [5–9], а через незадовільну надійність кожної з них рекомендують комбінувати застосування клінічних шкал, які вважають точнішими, і ендоскопічних [10, 11].

Обґрунтування дослідження. Рівночасне використання різних шкал навряд чи можна визнати

раціональним, оскільки вони не об'єднані цілісним підходом до прогнозування. Запропоновані комбінації є, за суттю, випадковим поєднанням чинників, залучення яких не має патогенетичного обґрунтування. Нами проведені дослідження клінічних і патогенетичних відмінностей у хворих на ГВК без рецидивів і з рецидивами кровотеч [12–15], які виявили низку критеріїв, які суттєво відрізнялися, що дозволило обрати найвагоміші для напрацювання нової прогностичної шкали.

Мета роботи. Напрацювати шкалу для прогнозування ризику виникнення рецидивів ГВК і оцінити її надійність.

Матеріали та методи. У дослідження залучені 109 хворих на ГВК на ґрунті виразкової хвороби. У 29 пацієнтів виникли РК. Для створення прогностичної шкали, згідно з результатами проведених досліджень [12–15], відібрали такі критерії: клас коморбідної патології (ККП) [16], виразковий анамнез, температура тіла, застосування гемостатичної терапії до госпіталізації, частота пульсу, пульсовий тиск, клас кровотечі за Forrest [3, 11], загальна кількість лейкоцитів, вміст загального білка, креатиніну, глутатіону відновленого,

фібринази, співвідношення вмісту дієвих кон'югатів та кетодієнів і спряжених триєнів у плазмі, протромбіновий індекс, час рекальцифікації плазми, антитромбін III, показники тесту на наявність фібриногену В, співвідношення неферментаційної та ферментаційної фібринолітичної активності плазми, протеолітична активність плазми за азоколагеном, рівень окиснення нейтральних білків плазми, а також поліморфізм 5G4 і G43A гена PAI-1.

Кожному з критеріїв була надана певна кількість пунктів, яка була визначена за ступенем зв'язку між його параметрами і ймовірністю виникнення РК, виявленим нами в попередніх дослідженнях. Аналізували зв'язок між сумою пунктів, зазначеною у обстежених хворих, та розвитком РК. Для створення можливості математичної обробки даних наявність РК позначена, як 1, відсутність – як 0. Аналіз даних проводили методом One Way ANOVA за допомогою програми для статистичного обчислення Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001).

Результати дослідження. З урахуванням особливостей процесу обстеження хворих протягом надходження в стаціонар, ми пропонуємо поетапне прогнозування. У шкалу для попереднього прогнозування ми залучили критерії (табл. 1), які визначають протягом первинного огляду хворого і проведення фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС).

Таблиця 1

Шкала для попереднього етапу прогнозування рецидивних виразкових кровотеч

Критерій	Пункти
Відсутність гемостатичної терапії до госпіталізації	1
Кровотеча з виразки в анамнезі	1
Клас за Forrest:	
I	3
II A, II B	2
II C	1
Клас коморбідної патології:	
1 чи відсутня	1
2	2
3	3
Пульс >90 за 1 хв	1
Пульсовий тиск <60 мм рт ст	1
Температура тіла >37° С	2

Застосування основної шкали передбачає доповнення попередньої даними необхідних лабораторних показників. З огляду на те, що визначення частини відібраних нами показників є, поки що, недоступним у повсякденній практиці, нами напрацьовано два варіанти основної прогностичної шкали – базовий і розширений. У базову шкалу відібрані критерії, представлені у таблиці 2. У розширену основну прогностичну шкалу додатково, до залучених в базову, відібрані критерії, представлені у таблиці 3.

Таблиця 2

Базова основна шкала для прогнозування рецидивних виразкових кровотеч

Критерій	Пункти
Відсутність гемостатичної терапії до госпіталізації	1
Кровотеча з виразки в анамнезі	1
Клас за Forrest:	
I	3
II A B	2
II C	1
Клас коморбідної патології:	
1 чи відсутня	1
2	2
3	3
Пульс >90 за 1 хв	1
Пульсовий тиск <60 мм рт ст.	1
Температура тіла >37°С	2
Загальна кількість лейкоцитів <4 чи >10 Г/л	1
Концентрація креатиніну:	
110-160 мкмоль/л	1
>160 мкмоль/л	2
Вміст загального білка <57 г/л	1
Протромбіновий індекс <75%	1
Час рекальцифікації плазми <110 сек	1
Фібриноген В:	
+	1
++,+++	2

Таблиця 3

Критерії, додані в розширену основну прогностичну шкалу для прогнозування рецидивних виразкових кровотеч

Критерій	Пункти
Фібриназа >70%	2
Антитромбін III >0,56 г/л	1
Відношення неферментаційної та ферментаційної фібринолітичної активності плазми <0,8	1
Протеолітична активність плазми за азоколагеном < 0,7 Е 440/мл/год	1
Рівень окисної модифікації нейтральних білків плазми >3,2 Е 370 мм/г білка	1
Відношення між вмістом дієвих кон'югатів і кетодієнами та спряженими триєнами >2,5	1
Кількість глутатіону відновленого <0,4 ммоль/л	2
Наявність алеля А за поліморфізмом G43A гена PAI-1	1
Наявність алеля 5G за поліморфізмом 5G4 гена PAI-1	1

Діагностична цінність базової шкали для попереднього прогнозування перевірена на навчальній вибірці з 82 хворих. Встановлено, що дисперсія параметрів РК статистично істотно (F-коефіцієнт=6,90, $p=0,0000$) залежить від суми пунктів, визначених за напрацьованою шкалою

(рис. 1 А). Аналіз box-and-whiskers діаграми (рис. 1 Б) вказав, що розмежувальним критерієм, за яким слід прогнозувати РК, є сума пунктів 7. Водночас виявлена низка промахів. Зокрема, у трьох (10,44 %) хворих з РК сума пунктів становила 6. У семи (13,2 %) хворих без РК сума пунктів була 7 і більше.

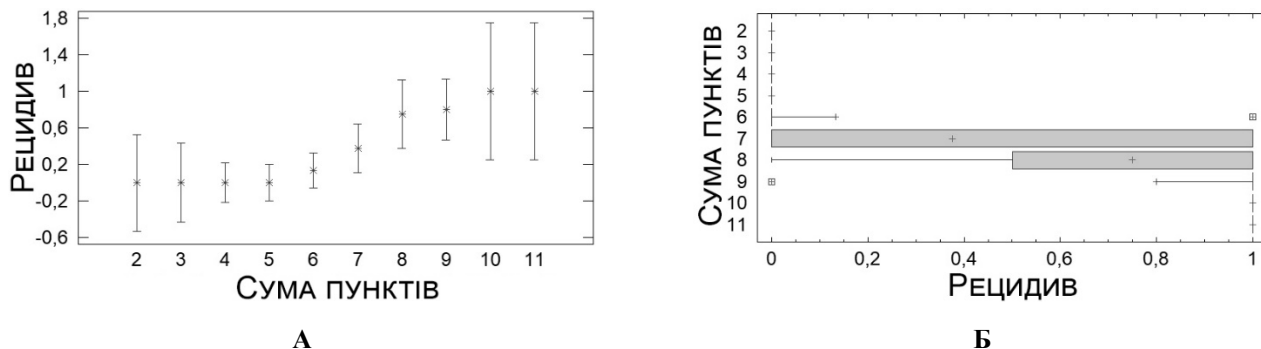


Рис. 1. Результати дисперсійного аналізу залежності виникнення рецидивних кровотеч від суми пунктів, визначених за шкалою для попереднього прогнозування: А – дисперсія показників рецидиву кровотечі та 95 % довірчі інтервали Bonferroni, Б – діаграма box-and-whiskers

Діагностична точність базової основної шкали перевірена на навчальній вибірці з 66 хворих, у яких були визначені всі показники, вміщені в шкалу. Встановлено, що дисперсія параметрів рецидиву статистично істотно (F-коефіцієнт=11,89, $p=0,0000$) залежить від суми пунктів, визначених за напрацьованою шкалою (рис. 2 А). Аналіз box-and-

whiskers діаграми (рис. 2 Б) вказує, що розмежувальним критерієм, за яким слід прогнозувати РК, є сума пунктів 11. Водночас виявлено кілька промахів. Зокрема, у одного (7,14 %) хворого з РК сума пунктів становила 10. У трьох (5,88 %) хворих без РК сума пунктів дорівнювала 11, а в одного (1,96 %) – 13.

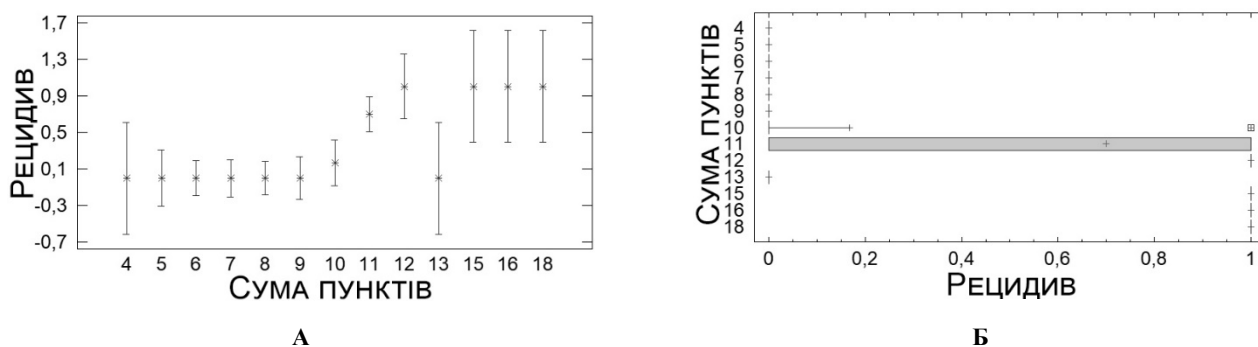


Рис. 2. Результати дисперсійного аналізу залежності виникнення рецидивних кровотеч від суми пунктів, визначених за базовою основною прогностичною шкалою: А – дисперсія показників рецидиву кровотечі та 95 % довірчі інтервали Bonferroni, Б – діаграма box-and-whiskers

Діагностична перевірка точності розширеної основної шкали на навчальній вибірці з 35 хворих, у яких були визначені всі показники, вміщені в шкалу, виявила, що дисперсія параметрів РК статистично істотно (F-коефіцієнт=4,32, $p=0,03$) залежить від суми пунктів, визначених за напрацьованою шкалою (рис. 3 А). Аналіз box-and-whiskers діаграми вказує (рис. 3 Б), що розмежувальним критерієм, за яким слід прогнозувати РК, є сума пунктів 17. Виявлений лише один промах – у одного (4,17 %) хворого без РК сума пунктів становила 17. У жодного хворого з РК сума пунктів не була меншою за 17.

Обговорення результатів. Отже, чутливість шкали для попереднього прогнозування становить

89,66 %, а специфічність – 86,8 %, що не поступається відомим шкалам [5, 6, 8, 9]. Чутливість основної базової шкали становить 92,86 %, а специфічність – 92,16 %. Чутливість розширеної основної шкали зростає до 100 %, а специфічність – до 95,83 %. Зрозуміло, що категорично стверджувати про абсолютну чутливість розширеної шкали неможна. Такий високий показник у навчальній вибірці зумовлювався малою кількістю спостережень (11 хворих з РК). Втім, загалом, це підтверджує високу інформативність напрацьованої шкали і її перевагу над базовою.

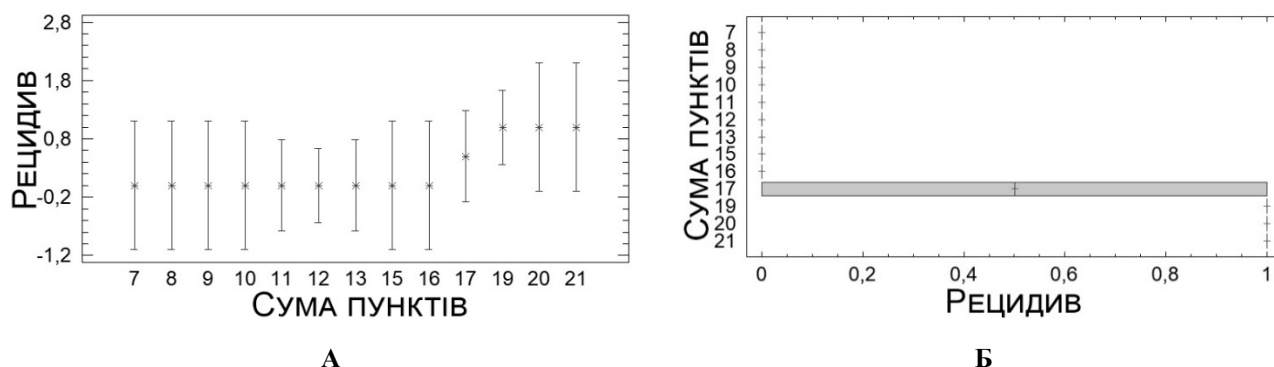


Рис. 3. Результати дисперсійного аналізу залежності виникнення рецидивних кровотеч від суми пунктів, визначених за розширеною основною прогностичною шкалою: А – дисперсія показників рецидиву кровотечі та 95 % довірчі інтервали Bonferroni, Б – діаграма box-and-whiskers

Застосування попереднього прогнозування дозволяє визначити необхідність застосування вже протягом первинної ФЕГДС заходів, спрямованих на запобігання рецидиву кровотечі. Уточнення за допомогою основної шкали дозволяє обґрунтовано завчасно вжити відповідні превентивні засоби. Це свідчить про можливість і доцільність використання напрацьованої прогностичної шкали для раціонального вибору тактики лікування хворих на ГВК.

Висновки:

1. Чутливість шкали для попереднього прогнозування рецидивів виразкових кровотеч становить 89,66 %, а специфічність – 86,8 %; чутливість основної базової шкали становить 92,86 %, а специфічність – 92,16 %; чутливість розширеної основної шкали зростає до 100 %, а специфічність – до 95,83 %.

2. Двоетапний підхід до прогнозування рецидивів кровотеч дозволяє обґрунтовано визначити необхідність застосування запобіжних засобів як протягом первинної ФЕГДС, так і впродовж наступного етапу лікування.

References:

- Patel V, Nicastro J. Upper Gastrointestinal Bleeding. Clin Colon Rectal Surg. 2020; 33(1):42-4. doi: 10.1055/s-0039-1695037.
- Matviichuk BO, editor. Hostri shlunkovo-kyshkovi krovotechi [Acute gastro-intestinal bleeding]. Lviv: Triada plus; 2018. P.248. (in Ukrainian).
- Brullet E, Garcia-Iglesias P, Calvet X, Papo M, Planella M, et al. Endoscopist's Judgment Is as Useful as Risk Scores for Predicting Outcome in Peptic Ulcer Bleeding: A Multicenter Study. J Clin Med. 2020; 9(2):408. doi: 10.3390/jcm9020408.
- Oakland K, Kahan BC, Guizzetti L, Martel M, Bryant RV, Brahmania M, et al. Development, Validation, and Comparative Assessment of an International Scoring System to Determine Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(6):1121-29. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.039.
- Min Seong Kim, Jeongmin Choi, Won Chang Shin. AIMS65 scoring system is comparable to Glasgow-Blatchford score or Rockall score for prediction of clinical outcomes for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. BMC Gastroenterol. 2019; 19:136. doi: 10.1186/s12876-019-1051-8.
- Tang Y, Shen J, Zhang F, Zhou X, Tang Z, You T. Scoring systems used to predict mortality in patients with acute upper gastrointestinal bleeding in the ED. Am J Emerg Med. 2018; 36(1):27-32. doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.053.
- Budimir I, Stojavljević S, Baršić N, Bišćanin A, Mirošević G, Bohnec S, et al. Scoring systems for peptic ulcer bleeding: Which one to use? World J Gastroenterol. 2017; 23(41):7450-58. doi: 10.3748/wjg.v23.i41.7450.
- Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. BMJ. 2017; 356:6432. doi: 10.1136/bmj.i6432.
- Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, Chung W, Worland T, Terbah R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. Gastrointest Endosc. 2016; 83(6):1151-60. doi: 10.1016/j.gie.2015.10.021.
- Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. Ann Intern Med. [Internet]. 2019 Oct [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://annals.org/aim/fullarticle/2753604/management-nonvariceal-upper-gastrointestinal-bleeding-guideline-recommendations-from-international-consensus>
- Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015; 47(10):a1-46. doi: 10.1055/s-0034-1393172.
- Dutka II, Grynchuk FV. Analiz faktoriv ryzyku rozvytku retsydyvu hastrroduodenalnoi krovotechi vyrazkovoho genezu [The analysis of the gastroduodenal ulcerous bleeding relapse emergence risk factors]. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2017; 21(1) Ch1:31-4.
- Dutka II, Grynchuk FV. Aktyvnist hemostatychnoi i okysno-vidnovnoi system za riznykh klasiv vyra-

- zkovoi krovotechi [The activity of hemostatic and oxidative-reduction systems according to different classes of ulcer bleeding]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2018; 22(3):460-63.
14. Dutka II, Panchuk II, Volkov RA, Grynychuk FV. Polimorfizm G43A hena inhibitoru aktyvatora plazminohena 1 (PAI-1) u khvorykh na hostri uskladnennia vyrazkovoї khvoroby [Polymorphism of plasminogen activator inhibitor gene G43A 1 (PAI-1) in patients with acute complications of ulcer disease]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2019; 23(3):34-40. doi: doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.59
15. Dutka II, Panchuk II, Volkov RA, Grynychuk FV, Ushakov AV. Polimorfizm 5G4 hena inhibitoru aktyvatora plazminohena 1 (PAI-1) u khvorykh na hostri uskladnennia vyrazkovoї khvoroby [Polymorphism of plasminogen activator inhibitor gene 4G5 (PAI-1) in patients with acute complications of ulcer disease]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2019; 18(4):24-9. doi: doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.4
16. Grynychuk FV. Nova shkala dlia otsiniuvannia komorbidnosti v nevidkladnii abdominalnii khirurgii [New scale for comorbidity assessment in emergency abdominal surgery]. *Art of Medicine*. 2018; 4(8):55-57.

вень окисления нейтральных белков плазмы, полиморфизм 5G4 и G43A гена PAI-1.

Результаты. Мы предлагаем поэтапное прогнозирование. В предварительную шкалу внесены критерии, определяемые при первичном осмотре и проведении ФЭГДС. В основную шкалу внесены данные лабораторного исследования. Базовый вариант основной шкалы содержит рутинные критерии, расширенный – критерии состояния фибринолиза, протеолиза, редокс-реакций, генетических исследований. Чувствительность шкалы для предварительного прогнозирования составляет 89,66 %, а специфичность – 86,8 %. Чувствительность основной базовой шкалы составляет 92,86 %, а специфичность – 92,16 %. Чувствительность расширенной основной шкалы возрастает до 100 %, а специфичность – до 95,83 %.

Выводы. Применение разработанной прогностической шкалы позволяет обоснованно определять необходимость применения превентивных мер как в течение первичной ФЭГДС, так и в течение следующего этапа лечения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, язвенные кровотечения, рецидив кровотечения, прогнозирование рецидива.

УДК 616.33/.342-002.44-06-005.1-037-07

ШКАЛА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ф.В. Гринчук, И.И. Дутка

*ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», кафедра хирургии № 1, г. Черновцы, Украина,
ORCID ID: 0000-0002-7482-442X,
e-mail: fedir_grynychuk@ukr.net,
ORCID ID: 0000-0002-7642-5932,
e-mail: dutkamed@ukr.net*

Резюме. Известные шкалы прогнозирования рецидивов острых язвенных кровотечений (ОЯК) недостаточно надёжны.

Целью работы была разработка шкалы для прогнозирования риска возникновения рецидивов ОЯК и оценка ее надежности.

Материалы и методы. 109 больных с ОЯК, у 29 – рецидив ОЯК. В шкалу внесены такие критерии: класс коморбидной патологии, анамнез, температура тела, применение гемостатической терапии до госпитализации, частота пульса, пульсовое давление, класс кровотечения Forrest, общее количество лейкоцитов, общий белок, креатинин, глутатион восстановленный, фибриназа, соотношение содержания диеновых конъюгатов и кетодиенов и сопряженных триенов, протромбиновый индекс, время рекальцификации плазмы, антитромбин III, фибриноген В, соотношение не ферментационной и ферментационной фибринолитической активности плазмы, протеолитическая активность плазмы по азоколагену, уро-

UDC 616.33/.342-002.44-06-005.1-037-07

SCALE FOR PREDICTING THE RISK OF RECURRENT ULCERATIVE BLEEDING

F.V. Grynychuk, I.I. Dutka

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Department of Surgery № 1, Chernivtsi City, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-7482-442X,
e-mail: fedir_grynychuk@ukr.net,
ORCID ID: 0000-0002-7642-5932,
e-mail: dutkamed@ukr.net*

Abstract. The lack of prognostic reliability of the known scales is known to be one of the reasons for the frequent recurrence of acute ulcerative bleeding. Some recommendations suggest to use a combination of different scales. It can be considered quite efficient. The different scales are not united by a multifaceted approach for predicting. The suggested combinations are a random combination of factors.

The aim of the work was to develop a scale for predicting the risk of recurrent acute ulcerative bleeding and to evaluate its reliability.

Materials and methods. 109 patients with acute ulcerative bleeding, 29 of whom had a recurrence of bleeding. During our previous researches, there have been many differences in clinical and laboratory criteria in patients with ulcerative bleeding both with and without recurrence. Some of these differences have been significantly associated with the development of recurrent bleeding. The following criteria have been chosen to create a scale for prediction: the class of comorbid pathology, anamnesis, body temperature, application of

hemostatic therapy before hospitalization, pulse rate, pulse pressure, bleeding class by Forrest, the total number of leukocytes, total protein, creatinine, restored glutathione, fibrinase, the ratio of diene conjugates and ketodienes and conjugated trienes in plasma, prothrombin index, recalcification plasma time, antithrombin III, test indicators for the fibrinogen B presence, the ratio of non-enzymatic and enzymatic fibrinolytic activity of plasma, proteolytic activity of plasma by asokliene, the level of oxidation of neutral plasma proteins, and a 5G4 and G43A polymorphism of the PAI-1 gene. Each of the criteria has been given a certain number of points. We have analyzed the relationship between the number of points that have been determined in the examined patients and the development of recurrent bleeding. The data analysis has been performed using the One Way ANOVA method.

Results. We offer a step-by-step prediction. The criteria, that are determined during the initial examination of the patient and the FEGDS, have been counted into the scale for preliminary prediction. The main scale additionally includes the data of laboratory research. Not all of the included criteria are yet available in everyday prac-

tice. Therefore, we have developed two types of the main predictive scale – basic and advanced. The basic type of the main scale contains some routine criteria like the total number of white blood cells, total protein, creatinine, prothrombin index, plasma recalcification time, test indicators for the fibrinogen B presence. The extended type contains criteria for the fibrinolysis condition, proteolysis, redox reactions, and the results of genetic studies. The prognostic ability of various scale types has been conducted. The sensitivity of the scale for preliminary prediction is 89.66%, and the specificity is 86.8%. The sensitivity of the main basic scale is 92.86%, and the specificity is 92.16%. The sensitivity of the extended main scale increases to 100%, and the specificity- up to 95.83%.

Conclusions. The use of the developed prognostic scale allows to determine the need for the application of preventive agents both during the primary FEGDS and during the next stage of treatment.

Keywords: peptic ulcer disease, ulcer bleeding, recurrence of bleeding, prediction of recurrence.

Стаття надійшла в редакцію 06.04.2020 р.