

**ТЕРАПИЯ ПОСТЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С РАКОМ ГОРТАНИ В РЕСПУБЛИКЕ СЕВЕРНАЯ ОСЕТИЯ-АЛАНИЯ**

В.П. КУДЗИЕВА*, Л.А. СУАНОВА**, Г.И. ГАССИЕВ***

*ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Минздрава России,
ул. Пушкинская, д.40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия

**ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава РСО-Алания,
ул. Титова, д.3, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362002, Россия

***ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2, г. Москва, 125993, Россия

Аннотация. В работе представлены результаты обследования и лечения 120 пациентов с подтвержденным диагнозом рак гортани. Пациенты были распределены по возрастным категориям, сопутствующим заболеваниям, клинической симптоматике, стадиям злокачественного процесса и присоединившимися постлучевыми осложнениями, в виде: катарального воспаления, обструктивных изменений, афтозно-язвенных поражений и гнойно-некротических процессов. Стандарт базисной терапии лечения постлучевых осложнений включал в себя антигистаминные препараты, ингаляции с физиологическим раствором, спреи в горло, орошептики, а при гнойно-некротических поражениях антибиотикотерапия, согласно бактериологическому исследованию отделяемого из гортаноглотки. Основной группе пациентов, помимо базисной терапии проводилось эндоскопическое лаважирование с чередованием внутригортанных вливаний лекарственных препаратов, курс варьировался в зависимости от вида и характера поражения. Эффективность лечения проверялась сравнением средних величин клинических проявлений \pm стандартная ошибка среднего и расчетом достоверности различия средних в основной и контрольной группах, разница которых достоверна. У пациентов основной группы эффект от лечения характеризовался снижением клинической симптоматики, сокращения курса лечения, в отличии от пациентов контрольной группы, что подтверждалось фиброларингоскопическим осмотром в обязательном порядке.

Ключевые слова: рак гортани, дистанционная гамма-терапия, постлучевые осложнения, фиброларингоскопия, лаважирование, внутригортанные вливания.

**THERAPY OF POST-RADIATION COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL
CANCER IN THE REPUBLIC OF NORTH OSSETIA - ALANYA**

V.P. KUDZIEVA*, L.A. SUANOVA**, G.I. GASSIEV***

*FSBOI "North-Ossetian State Medical Academy", Ministry of Russia,
Pushkinskaya St., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, Russia, 362019, Russia

**SBIH "Republican Oncological Dispenser" Ministry of North Ossetia -Alanya,
Titov St. 3, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362002, Russia

***Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Russia,
Barrikadnaya St., 2, Moscow, 125993, Russia

Abstract. The results of examination and treatment of 120 patients with confirmed diagnosis of laryngeal cancer are presented. Patients were divided into age categories, concomitant diseases, clinical symptoms, stages of the malignant process and associated post-radial complications, in the form of: catarrhal inflammation, obstructive changes, aphthous and ulcerative lesions and purulent necrotic processes. The standard of basic therapy for the treatment of post-radiation complications included antihistamines, inhalations with saline, sprays in the throat, oroseptics, and with purulent necrotic lesions, antibiotic therapy, according to the bacteriological study of the laryngeal secretion. The main group of patients, in addition to basic therapy, underwent endoscopic lavage with alternation of intra-oral medication infusions, the course varied depending on the type and nature of the lesion. The effectiveness of treatment was revealed by comparing the average values of clinical manifestations \pm the standard error of the mean and calculating the reliability of the difference in the mean in the main and control groups, the difference of which is reliable. In patients of the main group, the effect of treatment was characterized by a decrease in clinical symptoms, a reduction in the course of treatment, in contrast to the patients in the control group, which was confirmed by fibrolaringoscopic examination without fail.

Key words: laryngeal cancer, remote gamma-therapy, post-radiation complications, fibrolaringoscopy, lavage, intra-oral infusions.

Рак гортани занимает первое место в ряду злокачественных новообразований верхних дыхательных путей и составляет 65-70%. Среди общих злокачественных опухолей раку гортани отводится 9-е место (2-4%), а среди заболеваний мужского пола 4-е место [3].

Известно, что основное количество пациентов с раком гортани – это лица в возрасте 50-65 лет, следовательно, снижение такого большого числа трудоспособных граждан усугубляет и без того социально-значимую проблему [8]. Удельный вес больных с раком гортани I-II стадиями от числа больных с впервые установленным диагнозом в России на протяжении 5 лет составил: 2013 год – 35,5%; 2014 год – 36,5%; 2015 год – 39,1%; 2016 год – 38,0%; 2017 год – 39,3%; с III стадией: 2013 год – 45,8%; 2014 год – 43,2%; 2015 год – 41,1%; 2016 год – 40,6%; 2017 год – 39,1%; с IV стадией: 2013 год – 16,9%; 2014 год – 18,7%; 2015 год – 18,1%; 2016 год – 19,4%; 2017 год – 20,2%. Отмечается рост злокачественных новообразований в Республике Северная Осетия – Алания за последние 10 лет, исходя из численности контингента больных на 100 тыс. населения от 28,2 в 2007 году до 30,4 в 2017 году, при этом летальность больных в течении года с момента установления диагноза злокачественного новообразования гортани (из числа пациентов, впервые взятых на учет) за эти же 10 лет снизилась с 28,1 до 23%. В РСО-Алания в 2017 году, в основном диагностировались раки гортани в III стадии заболевания у 75%, во II стадии – 10,7%, а в I и в IV стадиях – 7,1% соответственно, летальность составила 12,8% [6]. В возникновении рака гортани важную роль играют предраковые заболевания, к которым относят хронический гиперпластический ларингит, с имеющимися очагами дисплазии в эпителии, сопровождающимся дискератозом и кератозом слизистой оболочки гортани [7]. Приблизительно 60% пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями гортани являются предрасполагающим фоном для развития злокачественности, малигнизация в сроки от 6 месяцев до 7 лет составляет 30-40% [11]. Также в развитии рака гортани немаловажную роль играет табакокурение, контакт с химическими агентами и профессиональные вредности, связанные со специальностями с усиленной голосовой нагрузкой [9]. Терапия рака гортани еще далека от разрешения и не удовлетворяет современным требованиям. Перспективы на эффективность результатов лечения больных с раком гортани связывают с методами комплексных подходов, включающих в себя на начальных этапах лучевую терапию, в комбинации с полихимиотерапией и избирательным усилением метода лечения в первичном очаге за счет физических и химических средств радиомодификации, с целью уменьшения размера опухоли, необходимой для выполнения хирургического вмешательства, прежде всего органосохраняющей операции, или как самостоятельного консервативного метода [1]. Данные отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой эффективности лучевого метода лечения на опухолевый процесс гортани [4, 10]. В некоторых случаях из-за отказа больного от хирургического вмешательства, прорастания опухоли в другие органы, наличие противопоказаний, лучевая терапия может применяться и как основной вид лечения [2]. Лучевая терапия может быть предоперационной до 40 грей, с последующей операцией, интраоперационной и послеоперационной. В предоперационном периоде лучевая терапия уменьшает биологическую активность самой опухоли, ее размеры, а также частоту регионарного метастазирования, обеспечивая проведение последующего хирургического лечения в наиболее абластных условиях, со стиханием признаков перифокального воспаления. В послеоперационном периоде лучевая терапия воздействует на оставшиеся субклинические очаги опухолевого роста [5].

Несмотря на эффективность метода лучевой терапии злокачественных новообразований гортани, имеется ряд осложнений различной степени выраженности, ведущих к снижению качества жизни больного, трудоспособности и нарушению психоэмоционального состояния, тем самым уменьшая продолжительность жизни данной группы пациентов. Исходя из вышеизложенного, разработка метода консервативной терапии для купирования и профилактики постлучевых осложнений слизистой оболочки гортани при лечении рака гортани послужило основанием для данной работы.

Цель исследования – разработка метода комплексной терапии измененной слизистой оболочки гортани, подвергшейся лучевому патоморфозу при лечении злокачественных новообразований гортани и оценка его эффективности.

Материалы и методы исследования. На базе республиканского онкологического диспансера города Владикавказ на обследовании и лечении, в период с 2013 по 2017 года наблюдались 120 пациентов с подтвержденным диагнозом рак гортани. Из них, 114 (95%) мужчин и 6 (5%) женщин, по стадиям злокачественный процесс распределился следующим образом: 1 стадия 10%; 2 стадия 18%; 3 стадия 60% и 4 стадия 12%, по локализации: наиболее неблагоприятный в прогностическом отношении, верхний этаж гортани поражен в 30% случаев, средний этаж – 60% и нижний этаж – 10%.

Распределение пациентов с раком гортани по возрастной категории

Год	30-40 лет		40-50 лет		50-60 лет		60-70 лет		70 лет и более	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2013	2	1,7%	5	4,1%	8	6,6%	10	8,3%	1	0,8%
2014	1	0,8%	5	4,1%	7	5,8%	8	6,6%	3	2,5%
2015	1	0,8%	4	3,3%	10	8,3%	7	5,8%	1	0,8%
2016	2	1,7%	3	2,5%	9	7,5%	10	8,3%	1	0,8%
2017	2	1,7%	2	1,7%	8	5,6%	9	7,5%	1	0,8%

Как видно из табл. 1, преобладали пациенты в двух возрастных группах: 50-60 лет и 60-70 лет.

У пациентов с раком гортани имели место следующие сопутствующие заболевания: ИБС – 60%, атеросклеротический кардиосклероз – 50%; гипертоническая болезнь – 40%; сердечно-сосудистая недостаточность – 20%; хронические заболевания бронхов и легких – 55%; сахарный диабет – 15%; рак легкого – 3%; эмфизема легких – 20% и другие. Основные заболевания, которые привели к раку гортани явились: хронический катаральный и гиперпластический (ограниченный, диффузный) ларингиты, доброкачественные опухоли гортани; папилломатоз гортани, рак кожи.

Из анамнеза пациентов выявлено, что самым агрессивным этиологическим фактором явилось табакокурение 95%, работа на предприятии с вредным производством 60%.

Была проверена нормальность распределения каждого клинического проявления до и после лечения. Тесты на нормальность (*Kolmogorov-Smirnov test*, *Lilliefors test*, *Shapiro-Wilk's W test*) показали, что все клинические проявления во всех исследуемых группах (выборках) распределены нормально. Таким образом, мы можем использовать стандартные параметрические методы статистики. Средние величины клинических проявлений \pm стандартная ошибка среднего и расчет достоверности различия средних до и после лечения представлены в табл. 2.

Жалобы пациентов с раком гортани до и после проведения лучевой терапии

Симптомы	до лечения	после лечения	<i>p</i>
Дисфония	0,817 \pm 0,035	0,750 \pm 0,040	0,212
Боль в горле	0,600 \pm 0,045	0,850 \pm 0,033	0,000
Ком в горле	0,700 \pm 0,042	0,817 \pm 0,035	0,035
Сухость в горле	0,300 \pm 0,042	0,700 \pm 0,042	0,000
Слюнотечение	0,033 \pm 0,016	0,400 \pm 0,045	0,000
Затрудненное дыхание	0,200 \pm 0,037	0,300 \pm 0,042	0,074
Мокрота	0,025 \pm 0,014	0,167 \pm 0,034	0,000
Повышение температуры тела	0,000 \pm 0,000	0,050 \pm 0,020	0,013
Кашель	0,200 \pm 0,037	0,300 \pm 0,042	0,074

Расчет достоверности различия средних величин до и после лечения – т.е. эффективность лечения проводился сравнением средних величин клинических проявлений с помощью *t*-теста для независимых переменных (*Statistica-13: t-test, independent, by variables*). Разница средних достоверна, т.е. $p < 0,05$, когда интервалы изменения средних значений клинических проявлений не перекрываются.

Как видно из табл. 2, основными жалобами пациентов до лучевого метода лечения явились дисфония, ком в горле и сухость в горле, а после лучевой терапии процент этих жалоб увеличился за счет присоединившихся осложнений.

Методы исследования включали в себя: общие клинические анализы крови и мочи; биохимические анализы крови; онкомаркер (раково-эмбриональный антиген), рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ шеи, щитовидной железы и лимфоузлов, оториноларингологический осмотр; при необходимости КТ гортани, а для уточнения и подтверждения диагноза в обязательном порядке фиброларингоскопия на аппарате EB – 270T “FUJINON”, с взятием анализа на цитоморфологическое исследование для окончательной верификации диагноза, при этом наблюдалась картина плоскоклеточного рака с различной степенью дифференцировки клеток: низкодифференцированный рак – 20%; умеренно-дифференцированный рак – 30%; высокодифференцированный рак – 50%.

При отсутствии противопоказаний, нарушения гемодинамической системы, удовлетворительном состоянии организма в разработку были взяты пациенты с I и II стадиями рака гортани, которым проводилась дистанционная гамма-терапия, курсом 20 дней по 2 грея в день, в количестве 40 грей на «Clinac ix» – линейном ускорителе, гамма аппарате «Theratron», фирмы «Varian», США, после чего эффект от лечения оценивался контрольной фиброларингоскопией, по результатам которой при резорбции опухоли от 50 до 80% результат расценивался положительным и лучевая терапия увеличивалась – до 60 грей после 10 дневной реабилитации, без последующего хирургического вмешательства.

После лучевой терапии у 12 пациентов (10%) осложнения от проводимого лечения не наблюдались, остальные были разделены на 2 группы: основная 80 (74%) пациентов и контрольная 28 (26%) пациентов. Постлучевые осложнения слизистой оболочки гортани проявлялись в виде катарального воспаления, обструктивных, афтозно-язвенных и некротических изменений. Картина катарального воспаления характеризовалась: гиперемией, смазанностью сосудистого рисунка и отеком с различной степенью выраженностью; при обструктивных процессах визуализировалась выраженная сухость гортани, с вязким секретом от слизистой консистенции до образования корочек, под которым наблюдалась шероховатая слизистая; афтозно-язвенные изменения были в виде поверхностных дефектов слизистой оболочки различной площади поражения и глубины проникновения; самые тяжелые некротические осложнения вырисовывались картиной глубоких язвенных процессов с гнойно-некротическим налетом, связанным с присоединением патогенной микрофлоры, выраженным отеком, гиперсаливацией и явлениями общей интоксикации.

Таблица 3

Постлучевые осложнения дистанционной гамма-терапии при раке гортани

Группа пациентов	Катаральное воспаление	Обструктивные изменения	Афтозно-язвенные поражения	Гнойно-некротические
1 группа n=80	40 чел. 50%	20 чел. 25%	10 чел. 12,5%	10 чел. 12,5%
2 группа n=28	11 чел. 39%	9 чел. 32%	5 чел. 18%	3 чел. 11%

Пациентам как основной, так и контрольной группам со всеми видами постлучевых осложнений назначалась общая терапия, включающая себя антигистаминные препараты, ингаляции с физиологическим раствором, спреи в горло, обладающие как противовоспалительным, так и обезболивающим действием, орошения, а при гнойно-некротических поражениях антибиотикотерапия, согласно бактериологическому исследованию отделяемого из гортаноглотки.

В комплексное лечение пациентов основной группы, помимо базисной терапии, добавлялось эндоскопическое лаважирование слизистой оболочки гортаноглотки на аппарате EB – 270T «FUJINON» на 60,0 мл физиологического раствора с добавлением 0,5% раствора диоксида 10,0 мл, через день от 5 до 10 процедур, в зависимости от вида и характера постлучевых осложнений, целью которого являлось достижение эффекта в виде улучшения состояния слизистой от различных типов обструкций и в последствии уменьшая клинические проявления. Кроме этого, у пациентов основной группы эндоскопическое лаважирование чередовалось с интраназальными вливаниями, включающие в себя раствор диоксида 0,5% 5,0 мл, гидрокортизоновую эмульсию 0,2 мл, а также масляный раствор «Аекол» (витамины А, Е, К и бета-каротин) 1,0 мл, через день после лаважа №7.

Результаты и их обсуждение. Эффект от лечения постлучевых осложнений у основной группы с катаральными и обструктивными изменениями наблюдался на 3-й день от проводимой терапии, а с афтозно-язвенными и некротическими изменениями на 5-7-й день и характеризовался уменьшением клинической симптоматики, тогда как в контрольной группе положительная динамика отмечалась на 2-3 дня позже.

Расчет достоверности различия средних в основной и контрольной группах проводился сравнением средних величин клинических проявлений с помощью *t*-теста для независимых групп (*Statistica-13: t-test, independent, by groups*).

Положительная динамика у пациентов основной группы подтверждалась и эндоскопическим осмотром гортани, а именно катаральные явления в большинстве случаев подвергались регрессу, обструктивные осложнения переводились в катаральные, афтозно-язвенные дефекты слизистой становились единичными афтозными изменениями, а самые сложные постлучевые осложнения в виде гнойно-некротических изменений удалось свести к минимуму, с ликвидацией некротического очага и появлению грануляционной ткани. Пациентам с катаральными и обструктивными изменениями было достаточно и I-го курса терапии постлучевых осложнений, тогда как с афтозно-язвенными и гнойно-некротическими явлениями слизистой оболочки гортани для улучшения клинической картины и стабилизации процесса необходимо проведение до 3-4 курсов лечения в год.

Динамика жалоб пациентов терапии постлучевых осложнений при I-II-й стадиях рака гортани

Симптомы	Основная группа	Контрольная группа	p
Дисфония	0,188±0,044	0,393±0,094	0,371
Боль в горле	0,175±0,043	0,286±0,087	0,352
Ком в горле	0,200±0,045	0,321±0,09	0,315
Сухость в горле	0,200±0,045	0,393±0,094	0,379
Слюнотечение	0,100±0,034	0,250±0,083	0,049
Затрудненное дыхание	0,062±0,027	0,214±0,079	0,124
Мокрота	0,013±0,012	0,143±0,067	0,291
Повышение температуры тела	0,000±0,000	0,071±0,050	0,091
Кашель	0,025±0,018	0,143±0,067	0,108

Выводы:

1. Дистанционная гамма-терапия при раке гортани в I и II стадиях вызывает осложнения слизистой оболочки гортани в виде катарального, обструктивного воспаления, афтозно-язвенных изменений и гнойно-некротических процессов.

2. Уменьшение проявлений постлучевых осложнений нуждаются в комплексном лечении с применением эндоскопического лаважирования и чередования интратрахеальных вливаний.

3. Для достижения стабилизации процесса курсы терапии постлучевых осложнений могут повторяться от 3 до 4-х раз в год, в зависимости от вида и типа лучевой реакции.

Литература

1. Константинова М.М. Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, №1. С. 25–30.
2. Курпешев О.К., Гулидов В.А., Андреев В.Г., Панкратов И.А., Орлова А.В. Результаты химиолучевого лечения местнораспространенного рака гортани с использованием гиперфракционированного режима облучения // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, №4. С. 486–488.
3. Онкология: Национальное руководство / Под редакцией Чиссова В.И., Давыдова М.И.. М.: ГЭОТАР, 2008. 1072 с.
4. Опухоли головы и шеи / Пачес А.И. [и др.]. М., 2000. С. 346–379.
5. Сдвижков А.М., Кожиков Л.Г., Кучеренко Е.С. Роль лучевой терапии в органосохранном лечении рака гортани // Вестник РНЦРП МЗРФ [электронный ресурс]. 2003. вып.1, №6. URL: http://vestnik.rncprp.ru/vestnik/v1/papers/sdv_v1.htm.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Каприн А.Д. [и др.]. М.: МНИОИ им. Герцена Минздрава России, 2018. 236 с.
7. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования групп риска по раку гортани // Российская оториноларингология. 2013. №2(63). С. 84–89.
8. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. №1 (49). С. 5–9.
9. Arens G. Advances in endoscopic diagnosis of dysplasia and carcinoma // of the larynx. 2012. Vol. 60 (1). P. 44–52.
10. Forastiere A. Lost-term results of RTOG 91-11: a comparison of the non surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer // Clinical oncology. 2013. Vol. 31 (7). P. 845–853.
11. Zhang H.K. Is sever dysplazia fhe same lesion as carcinoma in situ? 10 year follow-up of laryngeal precancerous lesion // Acta Otolaringol. 2012. Vol. 132 (3). P. 325–328.

References

1. Konstantinova MM. Himioterapiya ploskokletochnogo raka golovy i shei [Chemotherapy of squamous cell head and neck cancer]. Practical Oncology. 2003;4:25-30. Russian.
2. Kurpeshev OK, Gulidov VG, Andreev IA, Pankratov AV, Orlova AB. Rezul'taty himiolucheвого lecheniya mestnorasprostranennogo raka gortani s ispol'zovaniem giperfrakcionirovannogo rezhima oblucheniya [The results of chemoradiotherapy in locally advanced laryngeal cancer using hyperfractionation mode of radiation]. Problems of Oncology. 2014;60(4):486-8. Russian.

3. Onkologiya: Nacional'noe rukovodstvo [Oncology: National leadership]. Pod redaktsiey VI. Chissoy, MI. Davydov. Moscow: GEOTAR; 2008. Russian.
4. Paches AI. Opuholi golovy i shei [Tumors of the head and neck]. Moscow; 2000. Russian.
5. Sdvigkov AM, Kazakov LG, Kucherenko ES. Rol' luchevoj terapii v organosohrannom lechenii raka gortani [The Role of radiotherapy in organ-preserving treatment of cancer of the larynx]. Vestnik RNTSRR MSRP [electronic resource].2003;1:6. Available from: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v1/papers/sdv_v1.htm. Russian.
6. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu [The state of cancer care to the population of Russia in 2017]. Moscow MNIIOI im. Herzen of the Ministry Of Health Of Russia; 2018. Russian.
7. Cheremisina OV, Choynzonov EL, Menshikov KY. Hronicheskij giperplasticheskij laringit kak kriterij formirovaniya grupp riska po raku gortani [Chronic hyperplastic laryngitis as a criterion of formation of risk groups for cancer of the larynx]. Russian otorhinolaryngology. 2013;2:84-9. Russian.
8. Choynzonov EL, Chizyewska SYu, Musabaeva LI. Rezul'taty kombinirovannogo lecheniya bol'nyh rakom gortani i gortanoglotki [Results of combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx]. Siberian journal of Oncology. 2012;1(49):5-9. Russian.
9. Arens G. Advances in endoscopic diagnosis of dysplasia and carcinoma of the larynx. 2012;60(1):44-52.
10. Forastiere A. Lost-term results of RTOG 91-11: a comparison of the non surgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. Clinical oncology. 2013;31(7):845-53.
11. Zhang HK, Liu NG. Is sever dysplazia fhe same lesion as carcinoma in situ? 10 year follow-up of laryngeal precancerous lesion. Acta Otolaringol.2012;132(3):325-8.

Библиографическая ссылка:

Кудзиева В.П., Суанова Л.А., Гассиев Г.И. Терапия постлучевых осложнений у пациентов с раком гортани в республике Северная Осетия – Алания // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №1. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-4.pdf> (дата обращения: 11.01.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16222. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/e2019-1.pdf>