

Прогнозування тромботичних ускладнень у хворих на негоспітальну пневмонію за даними багатовимірного аналізу тяжкості, системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу

Т.О. Перцева, К.О. Белослудцева, М.А. Крихтіна

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), питання своєчасної діагностики тромботичних ускладнень НП та їх своєчасного лікування досі не вирішені до кінця.

МЕТА. Визначення прогностичних ознак ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на НП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 45 хворих на НП 3-ї та 4-ї клінічних груп. Результатом кластерного аналізу став розподіл залучених пацієнтів на певні кластери (класи). Виділено 3 кластери хворих залежно від схильності до тромбозу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Хворі, які належали до кластерів 2 та 3, мали високий ризик виникнення тромбозу. Особливістю цих хворих був тяжкий перебіг НП (за шкалою SMRT-CO), що супроводжувався значним лейкоцитозом або лейкопенією в поєднанні з вираженим системним запаленням (за рівнем С-реактивного протеїну) та низьким рівнем протеїну С.

ВИСНОВКИ. У зазначеній категорії хворих потрібно розглядати можливість призначення антикоагулянтної терапії. Водночас у пацієнтів із нетяжким перебігом НП, менш вираженим системним запаленням і високим рівнем протеїну С ризик виникнення тромбозу є низьким; ця категорія хворих не потребує призначення антикоагулянтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: негоспітальна пневмонія, ускладнення, тромбоз.

Forecasting thrombotic complications in patients with community acquired pneumonia according to multidimensional analysis of severity, systematic inflammation, endothelial function and hemostasis

T.O. Pertseva, K.O. Bielosludtseva, M.A. Krykhtina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Despite the significant progress in the diagnostic and treatment of community-acquired pneumonia (CAP), the issues of timely defining thrombotic complications of CAP and their timely treatment have not yet been fully resolved.

OBJECTIVE. To determine the prognostic signs of the risk of thrombotic complications in patients with CAP.

MATERIALS AND METHODS. Thus, 45 patients with CAP of the 3rd and 4th clinical groups were examined. The result of the cluster analysis was the distribution of patients into certain clusters (classes). There were 3 clusters of patients depending on the predisposition to thrombosis.

RESULTS AND DISCUSSION. Patients belonging to cluster 2 and cluster 3 had a high risk of thrombosis. A feature of these patients was a severe course of CAP (by SMRT-CO scale), accompanied by significant leukocytosis or leukopenia in combination with severe systemic inflammation (C-reactive protein) and low protein C.

CONCLUSIONS. This category of patients should consider the possibility of prescribing anticoagulant therapy. While in patients with mild CAP, less pronounced systemic inflammation and high levels of protein C, the risk of thrombosis will be low. Therefore, this category of patients will not require the appointment of anticoagulants.

KEY WORDS: community acquired pneumonia, complications, thrombosis.

Прогнозирование тромботических осложнений по данным многомерного анализа тяжести, системного воспаления, состояния эндотелиальной функции и гемостаза

Т.А. Перцева, К.О. Белослудцева, М.А. Крыхтина

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении внегоспитальной пневмонии (ВП), вопросы своевременной диагностики тромботических осложнений ВП и их своевременного лечения до настоящего времени до конца не изучены.

ЦЕЛЬ. Определение прогностических признаков риска возникновения тромботических осложнений у пациентов с ВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было обследовано 45 больных с ВП 3-й и 4-й клинических групп. Результатом кластерного анализа стало распределение вовлеченных пациентов на определенные кластеры (классы). Выделены 3 кластера больных в зависимости от склонности к тромбозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Больные, принадлежавшие к кластерам 2 и 3, имели высокий риск возникновения тромбоза. Особенностью этих пациентов было тяжелое течение ВП (по шкале SMRT-CO), что сопровождалось значительным лейкоцитозом или лейкопенией в сочетании с выраженным системным воспалением (по уровню С-реактивного протеина) и низким уровнем протеина С.

ВЫВОДЫ. У данной категории больных следует рассматривать возможность назначения антикоагулянтной терапии. В то же время у пациентов с нетяжелым течением ВП, менее выраженным системным воспалением и высоким уровнем протеина С риск возникновения тромбоза низкий; эта категория больных не требует назначения антикоагулянтов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внегоспитальная пневмония, осложнения, тромбоз.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні пневмонії, це захворювання продовжує розглядатись як стан, що загрожує життям хворого, й залишається головною причиною смерті від інфекційних хвороб. В Україні у 2017 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 384,0 випадку на 100 тис. населення, а смертність – 11,7 на 100 тис. населення [1]. При негоспітальній пневмонії (НП) найнижчу летальність (1-3 %) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. В осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (серцево-судинна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, злоякісне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок і печінки, ожиріння та ін.), а також у разі тяжкого перебігу НП цей показник досягає 15-30 % [4, 7]. Основними причинами смертності від НП є гостра дихальна чи серцево-судинна недостатність, сепсис, септичний шок, гострий респіраторний дистрес-синдром [2, 4, 10]. Однак епідеміологічні дослідження останніх років показали, що крім загальновідомих причин смерті можна виділити тромботичні ускладнення [4-7]. Вченими було показано, що інфекції дихальних шляхів підвищують ризик виникнення ускладнень, як-от інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, венозний тромбоз. Інфаркт міокарда й інсульт виявлялися переважно на ранній стадії НП (у перші 48 годин після надходження до стаціонара), при цьому їх частота, за даними різних авторів, становить від 1 до 11 % [5]. Окрім того, серед ускладнень НП виділяють артеріальні чи венозні тромбози, частота виникнення котрих коливається від 2 до 15 % [6]. Утім, питання своєчасної

діагностики тромботичних ускладнень НП та їх своєчасного лікування досі не вирішені до кінця.

На сучасному етапі лікарям запропоновано цілу низку діагностичних шкал, розроблених фахівцями Американського торакального товариства (ATS) та Європейського респіраторного товариства (ERS), які допомагають зорієнтуватися щодо тяжкості НП, ризику летальності та потреби в респіраторній підтримці. Найпоширенішими серед них є PSI (Pneumonia Severity Index), або PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), і шкали, запропоновані Британським торакальним товариством (BTS), – CURB-65 (CRB-65), SMART-COP та її модифікація SMRT-CO [1, 3, 10]. Усі ці шкали спрямовані на визначення тяжкості та ризику летальності у хворих на пневмонію з огляду на вираженість дихальної недостатності. При цьому жодна з них не враховує ризик тромботичних ускладнень у значеній категорії хворих. Окрім того, в Україні, згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) № 128, діє класифікація хворих на НП із розподілом на 4 клінічні групи [3]. Цей розподіл допомагає лікарю зорієнтуватися з обсягом антибіотикотерапії, проте також не дає можливості визначити категорію хворих, які мають високий ризик виникнення тромботичних ускладнень.

З іншого боку, в оновленій Адаптованій клінічній настанові «НП у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» (2019) ідеться про індивідуалізований підхід до призначення антикоагулянтної терапії хворим на НП, але категорія пацієнтів, які потребують її призначення, ще не визначена до кінця [1].

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

У літературі можна зустріти шкалу PADUA, що визначає ризик виникнення тромбозу в терапевтичній категорії хворих без акценту на основну патологію [8]. Проте дані щодо можливості використання цієї шкали у хворих на пневмонію відсутні. Крім того, аналіз комплексної взаємодії факторів системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу на ризик розвитку тромбозу досі не виконувався.

Саме тому метою нашої роботи було визначення прогностичних ознак ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих на НП шляхом проведення багатовимірного (кластерного) аналізу комплексного впливу тяжкості перебігу захворювання, вираженості системного запалення, стану ендотеліальної функції та гемостазу.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 45 хворих на НП 3-ї та 4-ї клінічних груп. Формулювання діагнозу та визначення ступеня тяжкості НП здійснювалися згідно з критеріями, викладеними в наказі МОЗ України № 128 [3]. Було проаналізовано: антропометричні (стать, вік) і лабораторні показники, тяжкість стану хворих при госпіталізації (за шкалою SMRT-CO) та ризик виникнення тромботичних ускладнень (за шкалою PADUA). Лабораторні показники включали загальний аналіз крові з визначеною лейкоцитарною формулою, С-реактивний протеїн (СРП), маркер гемостазу протеїн С.

Отримані результати оброблювались із застосуванням описової й аналітичної статистики за допомогою програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серійний № AGAR909 E415822FA) [9]. Для всіх показників підраховувалася кількість спостережень (n). Для кількісних ознак визначалися медіани (Me) та верхні й нижні квартилі (25; 75 %) за умови ненормального розподілу даних. Нормальність розподілення кількісних ознак перевірялася методом наглядної оцінки відповідних гістограм. Розподілення вважалося нормальним у разі $p > 0,05$. Використовувався метод ієрархічної (деревоподібної)

кластеризації за стратегією кластеризації Варда. Усі дані попередньо були стандартизовані. Після сформування гіпотези стосовно оптимальної кількості кластерів використовувався метод k -середніх як для звичайних, так і для стандартизованих первинних даних.

Результати та їх обговорення

Результатом кластерного аналізу став розподіл 45 хворих на кластери (класи), при цьому в межах одного класу хворі характеризувалися сукупністю певних лабораторних параметрів і кількістю балів за спеціальними шкалами.

Оскільки досліджувані ознаки вимірюються в різних одиницях, усі дані були стандартизовані таким чином, щоб кожна змінна мала середнє 0 та стандартне відхилення 1. Для формування кластерів була обрана ієрархічна класифікація, як правило об'єднання – метод одиночного зв'язку, як міра близькості – Евклідова відстань (рис. 1).

Отримана дендрограма демонструє механізм послідовного об'єднання хворих двох класів у один наступний із зазначенням відстаней між ними. Для визначення порогової відстані було використано графік схеми об'єднання (рис. 2), який демонструє, що точка заломлення припадає на 42-й крок кластеризації, тобто відстань об'єднання становить 0,5.

Кількість класів, на які доцільно розподілити всіх хворих, була визначена за формулою: $n - m$, де n – загальна кількість спостережень, а m – крок точки заломлення, тобто в нашому випадку кількість кластерів становила $45 - 42 = 3$.

Підтвердженням правильно обраної кількості класів є аналіз дендрограми (рис. 1), котра демонструє, що на пороговій відстані 0,5 (на якій розташована точка заломлення) є 3 перетини перпендикуляра з «гілками» дендрограми, тоді як кількість перетинів і визначає кількість класів, а об'єкти, що опинилися внизу від відсіченої гілки, – склад класів.

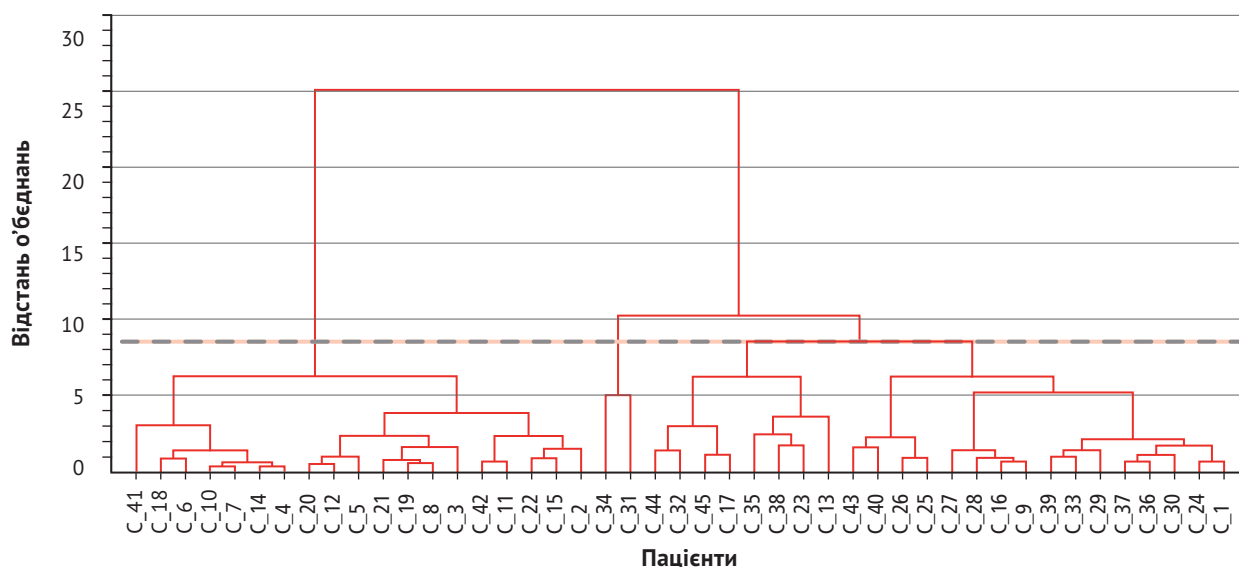


Рис. 1. Вертикальна дендрограма кластеризації хворих на НП

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

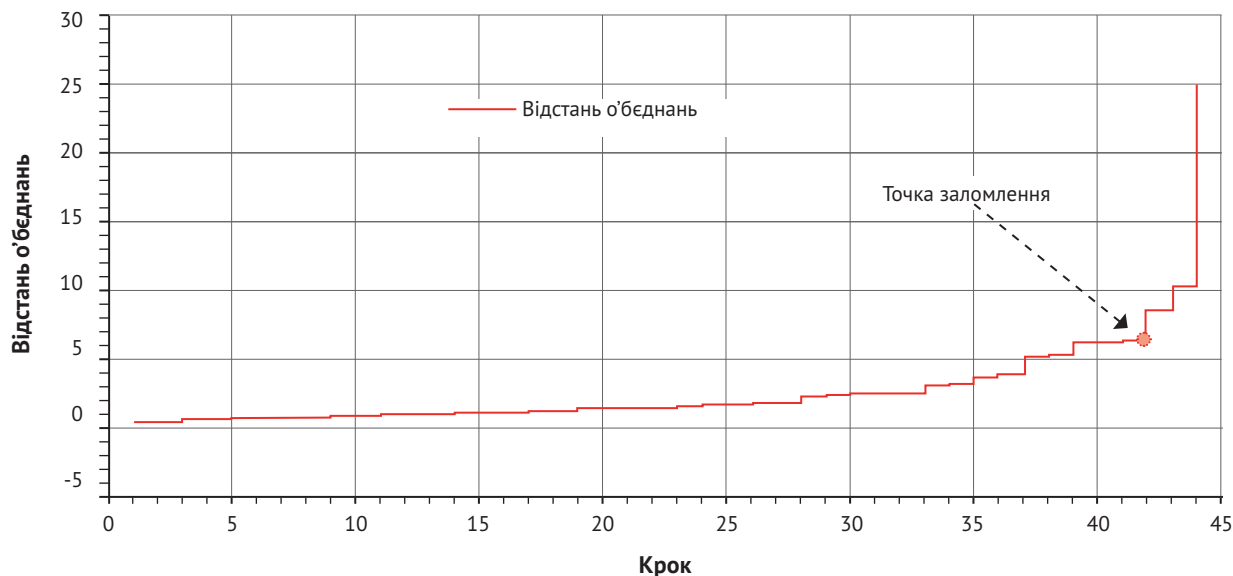


Рис. 2. Діаграма відстані об'єднання за кроками

Метод k-середніх було використано після сформування гіпотези стосовно кількості кластерів. Алгоритм кластеризації дав змогу знайти 3 кластери з максимальною різницею між показниками за такими параметрами: рівні лейкоцитів, протеїну С, СРП, кількість балів за шкалами PADUA та SMRT-CO (рис. 3).

Отже, результати ієрархічного кластерного аналізу були підтверджені методом k-середніх, що вказує на стійкість знайденого кластерного рішення. За даними дисперсійного аналізу була показана достовірна відмінність ($p < 0,05$) між виділеними кластерами для всіх проаналізованих змінних.

Із метою поглибленого розуміння поєднаного впливу деяких лабораторних показників і тяжкості стану хворого на ризик виникнення тромботичних ускладнень корисним було визначити в кожному кластері рівні лабораторних показників і кількість балів за шкалами SMRT-CO та PADUA.

Виділені кластери були зіставні між собою за віком і статтю хворих, які до них увійшли. При ретельному вивченні кластерів було встановлено, що серед осіб 1-го кластера 16 (84,2 %) хворих належали до 3-ї клінічної групи НП, а 3 (15,8 %) – до 4-ї. Водночас серед осіб 2-го кластера 9 (90 %) пацієнтів належали до 4-ї клінічної групи й тільки 1 (10 %) – до 3-ї. Щодо кластера 3, то 13 (75 %) осіб належали до 4-ї клінічної групи й тільки 4 (25 %) – до 3-ї (табл.). Ще однією особливістю стало те, що серед осіб кластера 1 були лише пацієнти з позитивним ефектом від лікування, тоді як серед хворих кластера 2 було 3 особи (30 %), що померли внаслідок тромботичних ускладнень, а серед осіб 3-го кластера – 2 (12,5 %). За деякими лабораторними даними та кількістю балів за шкалами кластери істотно відрізнялися між собою. Проте виявилось, що серед осіб кластерів 2 та 3 (саме до цих кластерів належали хворі на НП, які померли від тромботичних ускладнень) відмінностей за рівнем

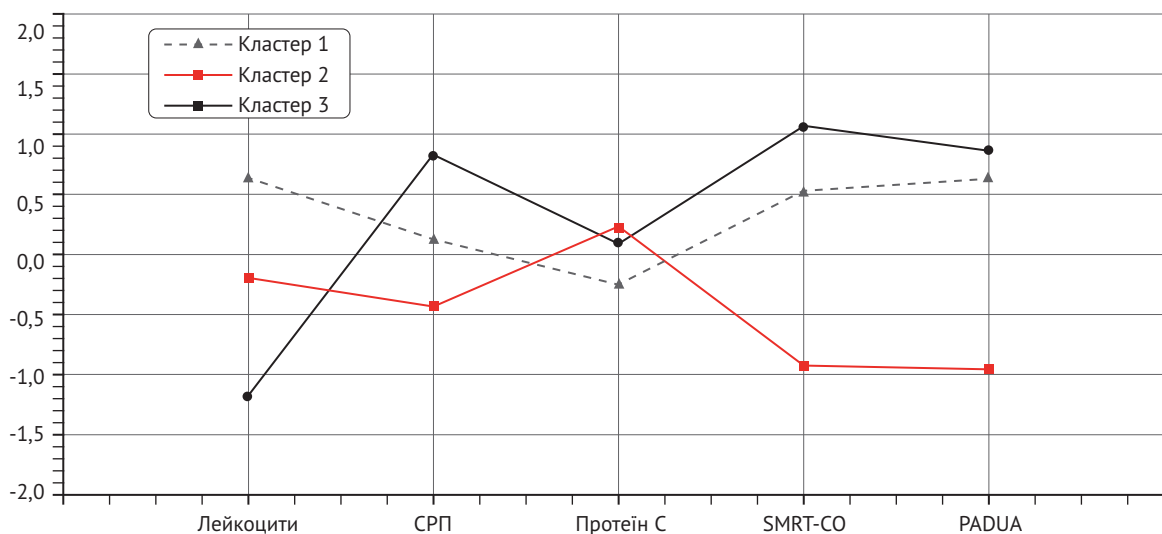


Рис. 3. Кластерні дані хворих на НП за деякими лабораторними показниками й оцінками шкал SMRT-CO та PADUA

Таблиця. Середні значення досліджених показників у кластерах

Показники	Кластери			P ₁₋₂ , P ₁₋₃ , P ₂₋₃
	1 (n=19)	2 (n=10)	3 (n=16)	
Стать: – чоловіки, n (%) – жінки, n (%)	13 (68,4) 6 (31,6)	7 (70) 3 (30)	11 (68,8) 8 (42,2)	p ₁₋₂ =0,946 p ₁₋₃ =0,992 p ₂₋₃ =0,974
Вік, роки Me (25; 75 %)	53,0 (32,0; 60,0)	55,0 (48,0; 69,0)	55,5 (40,5; 64,0)	p ₁₋₂ =0,198 p ₁₋₃ =0,518 p ₂₋₃ =0,731
Рівень лейкоцитів крові Me (25; 75 %)	9,4 (7,8; 11,4)	15,6 (11,0; 20,0)	9,8 (5,35; 10,9)	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,289 p ₂₋₃ =0,005
СРП Me (25; 75 %)	140,5 (121,5; 217,0)	413,8 (192,0; 489,8)	193,3 (126,3; 267,4)	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ =0,436 p ₂₋₃ =0,025
Протеїн С Me (25; 75 %)	82,0 (70,0; 103,0)	69,0 (48,0; 75,0)	69,0 (53,5; 88,0)	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ =0,016 p ₂₋₃ =0,979
Тяжкість хворих за шкалою SMRT-CO, бали Me (25; 75 %)	1,0 (0; 2,0)	4,5 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,5)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,316
Ризик виникнення тромбозу за шкалою PADUA, бали Me (25; 75 %)	1,0 (1,0; 2,0)	5,0 (4,0; 8,0)	5,0 (5,0; 5,5)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,865

протеїну С, кількістю балів за шкалами PADUA та SMRT-CO не було. Відзначалася відмінність за ступенем вираженості системного запалення (за рівнями СРП та лейкоцитів) (табл.).

Отримані результати кластерного аналізу показали, що саме хворі, які належали до кластерів 2 та 3, мали високий ризик виникнення тромбозу. Отже, при значному лейкоцитозі чи вираженій лейкопенії в поєднанні з вираженим системним запаленням (за рівнями СРП та лейкоцитів) і низьким рівнем протеїну С у хворих із тяжким перебігом НП (за шкалою SMRT-CO) ризик виникнення тромботичних ускладнень є дуже високим. Водночас у хворих із менш вираженим системним запаленням

і високим рівнем протеїну С із нетяжким перебігом НП ризик виникнення тромбозу є низьким.

Висновки

Завдяки проведеному кластерному аналізу нами було виділено 3 кластери хворих залежно від схильності до тромбозу. До 2 із них належали пацієнти з тяжкою НП, рівнем СРП >193,3 мг/л і рівнем протеїну С <63 % у поєднанні з лейкоцитозом або лейкопенією, котрі мали дуже високий ризик тромботичних ускладнень. Саме в цієї категорії хворих слід розглядати можливість призначення антикоагулянтної терапії.

Література

1. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика». – К.: Національна академія медичних наук України, 2019. – 94 с.
2. Перцева Т.О., Кіреєва Т.В., Белослудцева К.О. Ретроспективний аналіз летальних випадків тяжкої негоспітальної пневмонії: «маски тяжкої пневмонії». *Укр. пульмонолог. журнал*. 2013; 2: 26-30.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. – К., 2007. – 146 с.
4. Cecere L.M., Rubenfeld G.D., Park D.R., Root R.K., Goss C.H. Long-term survival after hospitalization for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Respiration*. 2010; 79: 128-36.
5. Chen L.F., Chen H.P., Huang Y.S., Huang K.Y., Chou P., Lee C.C. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population based follow-up study. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51452.
6. Clayton T.C., Gaskin M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *International J. of Epidemiology*. 2011; 40: 819-27.
7. Daniel P., Woodhead M., Welham S., Mckeever T.M. Mortality reduction in adult community-acquired pneumonia in the UK (2009-2014): results from the British Thoracic Society audit programme. *Thorax*. 2016; 71 (11): 1061-3.
8. Haixia Z., Yuehong H., Xiaoqian L., Lan W., Maoyun W., Jun X., et al. Assessment of the risk of venous thromboembolism in medical ICA patients using the Padua prediction score and Caprini risk assessment model. *J. of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018; 25 (11): 1091-104.
9. Khalafian A.A. Statistica 6. Statistical analysis of data. OOO "Bynom-Press", 2007. 512 p. In Russian.
10. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.

References

1. Adapted evidence-based clinical guidelines "Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention". Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2019. 94 p.
2. Pertseva T.O., Kireeva T.V., Belosludtseva K.O. Retrospective analysis of fatal cases of severe community-acquired pneumonia: "masks of severe pneumonia". *Ukr. Pulmonol. Journal*. 2013; 2: 26-30.
3. Approval of clinical protocols "Pulmonology" for treatment and management. Decree of the Ministry of Health of Ukraine № 128 of March 19, 2007. Kyiv, 2007. 146 p.
4. Cecere L.M., Rubenfeld G.D., Park D.R., Root R.K., Goss C.H. Long-term survival after hospitalization for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Respiration*. 2010; 79: 128-36.
5. Chen L.F., Chen H.P., Huang Y.S., Huang K.Y., Chou P., Lee C.C. Pneumococcal pneumonia and the risk of stroke: a population based follow-up study. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51452.
6. Clayton T.C., Gaskin M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *International J. of Epidemiology*. 2011; 40: 819-27.
7. Daniel P., Woodhead M., Welham S., Mckeever T.M. Mortality reduction in adult community-acquired pneumonia in the UK (2009-2014): results from the British Thoracic Society audit programme. *Thorax*. 2016; 71 (11): 1061-3.
8. Haixia Z., Yuehong H., Xiaoqian L., Lan W., Maoyun W., Jun X., et al. Assessment of the risk of venous thromboembolism in medical ICA patients using the Padua prediction score and Caprini risk assessment model. *J. of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018; 25 (11): 1091-104.
9. Khalafian A.A. Statistica 6. Statistical analysis of data. OOO "Bynom-Press", 2007. 512 p. In Russian.
10. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 200 (7): e45-e67.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Перцева Тетяна Олексіївна

Ректор Дніпровського державного медичного університету, професор кафедри внутрішньої медицини 1.

Член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3473-2288

Белослудцева Ксенія Олегівна

Доцент кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Канд. мед. наук.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9770-9950

Крихтіна Марія Андріївна

Асистент кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету.

Доктор філософії.

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4620-1580

Pertseva Tetyana Oleksiyivna

Rector of Dnipro State Medical University, Professor of Internal Medicine 1 Department.

Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, professor.

9, V. Vernadskogo st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3473-2288

Bielosludtseva Kseniia Olegivna

Associate Professor of Internal Medicine 1 Department, Dnipro State Medical University.

PhD.

9, V. Vernadskogo st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9770-9950

Krykhtina Mariia Andriivna

Assistant of Internal Medicine 1 Department, Dnipro State Medical University.

Doctor of philosophy.

9, V. Vernadskogo st., Dnipro, 49044, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-4620-1580

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Крихтіна Марія Андріївна

9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

Тел.: +380 56 227 99 66.

E-mail: mariakryhtina@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-3-12-17