

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55



Изучение биомеханических аспектов акта дыхания при миастении гравис и болезни двигательного нейрона с помощью ультразвукового исследования

Ю.Н. Рущкевич, О.В. Галиевская, Н.И. Черненко, С.А. Лихачев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Контакты: Ольга Васильевна Галиевская Olga-mx@mail.ru

Введение. По мере прогрессирования болезни двигательного нейрона и миастении в патологический процесс вовлекаются дыхательные мышцы с развитием дыхательной недостаточности, которая является одной из основных причин смерти. Дыхательные нарушения, обусловленные слабостью и патологической мышечной утомляемостью мышц, часто диагностируются с задержкой, что связано с умеренностью изменений на ранних стадиях болезни. Ультразвуковое исследование дыхательных мышц является одним из дополнительных методов диагностики дыхательных нарушений.

Цель работы – выявление субклинических признаков нарушения функции дыхательных мышц на ранних стадиях развития болезни мотонейрона и миастении с помощью ультразвукового исследования.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование было выполнено у 19 (44 %) пациентов с болезнью мотонейрона и 24 (56 %) пациентов с миастенией; группу сравнения составили 35 здоровых добровольцев. Диагностика проводилась на аппарате Philips HD11 XE (Philips, США) с линейным датчиком 5–12 МГц и конвексным датчиком 2–5 МГц.

Выводы. По сравнению с группой контроля у пациентов с болезнью мотонейрона выявлено статистически значимое уменьшение толщины диафрагмы, амплитуды движения диафрагмы, величины межреберных промежутков, дыхательной подвижности почек справа и слева при спокойном и глубоком дыхании, а также коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p < 0,05$). У пациентов с миастенией выявлено статистически значимое уменьшение амплитуды движения диафрагмы при глубоком дыхании справа, величины межреберных промежутков при глубоком дыхании слева и коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные отражают наличие функциональных и структурных изменений в исследованных мышцах, что обусловлено их слабостью. Установлены ультразвуковые признаки нарушения функции дыхательных мышц, свидетельствующие о наличии патологической утомляемости и/или слабости дыхательных мышц, что может указывать на развивающуюся или уже развившуюся респираторную недостаточность. Ультразвуковое исследование является доступным неинвазивным методом дополнительной диагностики дисфункции респираторной мускулатуры, особенно при бульбарных нарушениях у пациентов с болезнью мотонейрона и миастенией, когда проведение спирометрии затруднено.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, диафрагма, дыхательная подвижность почек, межреберные промежутки, болезнь двигательного нейрона, миастения гравис

Для цитирования: Рущкевич Ю.Н., Галиевская О.В., Черненко Н.И., Лихачев С.А. Изучение биомеханических аспектов акта дыхания при миастении гравис и болезни двигательного нейрона с помощью ультразвукового исследования. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):46–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55

The study of the biomechanical aspects of the act of breathing in patients with myasthenia gravis and motor neuron disease using the ultrasound

Yu. N. Rushkevich, O. V. Galievskaya, N. I. Chernenko, S. A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 24 F. Skoriny St., Minsk 220114, Republic of Belarus

Contacts: Olga Vasylijevna Galievskaya Olga-mx@mail.ru

Background. As motor neuron disease (MND) and myasthenia gravis (MG) progress, the respiratory muscles are involved in the pathological process with the development of respiratory failure, which is one of the main causes of death. Respiratory disorders due to weakness and pathological muscle fatigue are often diagnosed with a delay, which is associated with the moderation of changes in the early stages of the disease. The ultrasound examination is one of the additional methods for diagnosing dysfunction of the respiratory muscles, however, the lack of methodological recommendations leads to the heterogeneity of diagnostic data.

Aim. To identify subclinical signs of impaired function of the respiratory muscles in the early stages of the development of MND and MG using ultrasound.

Results. Ultrasonography was performed in 19 (44 %) patients with MND and 24 (56 %) with MG; the comparison group consisted of 35 healthy volunteers. Diagnostics was carried out with application of an Philips HD11 XE device (Philips, USA), using a linear transducer with a frequency of 5–12 MHz and a convex transducer of 2–5 MHz. Compared with the control, patients with MND showed a statistically significant decrease in the following parameters: diaphragm thickness, diaphragm movement amplitude, intercostal spaces, kidney right and left respiratory mobility during calm and deep breathing, and the diaphragm thickening coefficient on the left ($U, p < 0.05$). Patients with MG showed a statistically significant decrease in the amplitude of diaphragm movement during deep breathing on the right, the size of the intercostal spaces during deep breathing on the left, and the coefficient of diaphragm thickening on the left ($U, p < 0.05$).

Conclusions. The obtained data reflect the presence of functional and structural changes in the respiratory muscles, caused by their weakness. Ultrasound signs of dysfunction of the respiratory muscles were established, indicating the presence of pathological fatigue and/or weakness of the respiratory muscles, which may indicate either developing or developed respiratory failure. Ultrasound is a non-invasive, inexpensive and safe diagnostic method and can be a good and convenient way to detect dysfunction of the respiratory muscles, and in some cases can be an additional diagnostic method (for example, when correct spirometry is difficult to perform due to the presence of bulbar disorders in MND and MG).

Keywords: ultrasound examination, diaphragm, respiratory mobility of the kidneys, intercostal spaces, motor neuron disease, myasthenia gravis

For citation: Rushkevich Yu.N., Galievskaya O.V., Chernenko N.I., Likhachev S.A. The study of the biomechanical aspects of the act of breathing in myasthenia gravis and motor neuron disease using the ultrasound. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55

Введение

Нервно-мышечные болезни (НМБ) — гетерогенная группа нозологий, объединенных симптомами вовлечения в патологический процесс поперечнополосатой мускулатуры независимо от уровня поражения (двигательного нейрона, периферического нерва, синапса или мышечных волокон). Моторные нарушения при НМБ могут быть флуктуирующими (миастения гравис (МГ)) или неуклонно прогрессирующими (боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия, миодистрофии и т. п.). Вовлечение дыхательной мускулатуры может приводить к развитию острой или хронической дыхательной недостаточности (ДН), которая является одной из основных причин смерти пациентов данной группы [1–3].

Диафрагма относится к основной дыхательной мускулатуре, ее вклад в изменение объема легких в бодрствующем состоянии при спокойном дыхании в вертикальном положении составляет почти 70 % (остальное приходится на работу собственно грудной клетки) [4]. Во время фазы сна с быстрым движением глаз (REM-сон, составляющий около 25 % общего времени сна) экскурсия грудной клетки максимально зависит от работы диафрагмы [5]. Эта фаза сна характеризуется снижением тонуса мускулатуры, в том числе дыхательной, однако активность диафрагмы по данным электро-

нейромиографии не только не снижается, но и возрастает [6].

При дыхании диафрагма осуществляет роль поршня. На вдохе диафрагма сокращается, площадь ее уменьшается, а толщина увеличивается, купол уплощается и смещается в сторону брюшной полости, нарастает отрицательное внутриплевральное давление, что увеличивает объем грудной клетки. За счет сокращения наружных межреберных мышц ребра приподнимаются, принимают горизонтальное положение, что дополнительно снижает внутриплевральное давление и увеличивает объем легких. Во время выдоха диафрагма расслабляется, вновь приобретает куполообразную форму, что происходит одновременно с расслаблением наружных межреберных мышц и пассивным опусканием ребер, что в совокупности увеличивает внутриплевральное давление и уменьшает объем грудной полости [7].

Дисфункция респираторных мышц является частой проблемой у пациентов с НМБ и варьирует от легких нарушений до необходимости в искусственной вентиляции легких [8]. Респираторные расстройства, обусловленные слабостью дыхательных мышц, часто приводят к таким неспецифическим проявлениям, как дневная сонливость, утренняя головная боль, несвежающий сон, снижение памяти, внимания и работоспособности, учащенные ночные мочеиспускания

и др. [9, 10]. Латентно протекающие хронические респираторные нарушения ведут к развитию ночной гипоксемии, гиперкапнии, апноэ сна, формированию ателектазов, присоединению инфекции и усугублению таких симптомов нервно-мышечной патологии, как утомляемость, бульбарные нарушения с ослаблением кашля и аспирации.

Нами были проведены обзор литературы и собственный поиск с определением возможностей метода ультразвукового исследования (УЗИ), позволяющего оценить структурные, объемные и динамические параметры исследуемых анатомических структур с целью выявления особенностей дыхания у пациентов с НМБ, в частности с болезнью двигательного нейрона (БДН) и МГ, являющимися социально-значимыми патологиями, отличающимися динамичностью клинической картины (прогрессирование при БДН и быстрая декомпенсация при МГ), что обуславливает важность диагностики латентных респираторных нарушений при НМБ.

Цель работы – изучить биомеханические аспекты акта дыхания у пациентов с БДН и МГ с помощью УЗИ и установить ультразвуковые (УЗ) признаки, указывающие на наличие субклинической патологической утомляемости и/или слабости дыхательных мышц.

Материалы и методы

Для реализации цели исследования были выбраны клинически стабильные пациенты с БДН и МГ для поиска латентных нарушений дыхания. Данные нозологии были выбраны в качестве моделей дисфункции дыхательных мышц с целью получения общего представления о наличии либо отсутствии патологических изменений со стороны органов дыхания.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–80 лет с установленным диагнозом из группы БДН (БАС, прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия) и МГ. Критерии исключения: проведение искусственной вентиляции легких, тяжелые психические расстройства, декомпенсация соматического статуса, беременность.

Диагноз БДН/БАС устанавливался согласно уточненным критериям Эль-Эскориал [11] по алгоритму Awaji–Shima [12]. Диагноз МГ устанавливался при наличии всех 4 (несомненный диагноз) или 3 критериев из 4 (достоверный) в соответствии с рекомендациями Всероссийского общества неврологов [13]. Пациенты с МГ в зависимости от тяжести состояния получали разные комбинации пиридостигмина бромид, метилпреднизолон, азатиоприна, лечебного плазмафереза. Перед проведением УЗИ препараты не отменялись. Спирометрия на момент включения пациентам не проводилась.

Всего УЗИ респираторных мышц было выполнено у 78 человек: у 43 пациентов с НМБ (из них 19 (44 %)

с БДН и 24 (56 %) с МГ) и 35 пациентов без признаков нервно-мышечной патологии и поражения дыхательной системы, вошедших в группу сравнения.

В группе БДН из 19 пациентов было 11 (58 %) мужчин и 8 (42 %) женщин, медиана возраста составила 64 [57; 68] года. Большую часть больных в группе БДН составили пациенты с БАС – 14 (74 %) человек (по шкале ALSFRS-R 40 [36; 44] баллов), 3 (16 %) пациента были с прогрессирующим бульбарным параличом, 2 (10 %) – с первичным боковым склерозом. В группе пациентов с БАС 5 (36 %) пациентов имели бульбарную форму, 6 (43 %) – шейно-грудную и 3 (21 %) – пояснично-крестцовую форму БАС. Группу контроля составили 18 человек – 6 (33 %) мужчин и 12 (67 %) женщин, медиана возраста – 57 [55; 64] лет. Группы были сходны по возрасту ($U, p = 0,09$) и полу ($\chi^2, p = 0,19$). Активных жалоб со стороны органов дыхания пациенты не предъявляли, но при детальном расспросе в группе БДН 4 (21 %) пациента отметили затруднение дыхания в положении лежа, остановки дыхания во сне; у 3 из них выявлены клинические признаки нарушения дыхания в виде снижения экскурсии грудной клетки, затруднения вдоха в горизонтальном положении и умеренной одышки в положении лежа на спине.

В группе МГ УЗИ выполнено 24 пациентам (8 (33 %) мужчинам и 16 (67 %) женщинам), медиана возраста составила 48,5 [33,5; 62,5] года. На момент включения по классификации MGFA пациенты имели разный класс тяжести состояния: класс 1 – 5 (21 %) пациентов, класс 2a – 3 (12,3 %), класс 2b – 5 (21 %), класс 3a – 1 (4,1 %), класс 3b – 7 (29,3 %), класс 4a – 1 (4,1 %), класс 4b – 1 (4,1 %), и 1 (4,1 %) пациентка была в состоянии компенсации. Группу контроля составили 35 человек (12 (34 %) мужчин и 23 (66 %) женщины), медиана возраста – 47 [32; 57] лет. Группы были сходны по возрасту ($U, p = 0,62$) и полу ($\chi^2, p = 1,0$). Пациенты с МГ также активно жалоб со стороны органов дыхания не предъявляли, при уточняющем опросе 5 (21 %) больных отмечали затруднение дыхания, появление одышки при нагрузке, затруднение дыхания по утрам, из них у 1 пациента выявлены клинические признаки нарушения дыхания в виде увеличения частоты дыхания при нагрузке (во время разговора). Медиана частоты дыхания как у пациентов с БДН, так и у пациентов с МГ составила 17 [17,0; 17,0] дыхательных движений в минуту.

УЗ-диагностика проводилась на аппарате Philips HD11 XE (Philips, США) в положении пациента лежа на спине с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц и конвексного датчика 2–5 МГц в 2D- и M-режиме. Каждое измерение проводилось троекратно, в анализ включались средние значения. Все измерения проводились при спокойном и глубоком дыхании, последнее – с целью провокации утомления.

Визуализацию и измерение дыхательной подвижности правого и левого куполов диафрагмы выполняли

из правого и левого подреберья при сканировании по среднеключичной линии в косой проекции по направлению к куполу диафрагмы (рис. 1). Измерение амплитуды движения диафрагмы проводили в М-режиме при спокойном и глубоком дыхании.

Визуализацию и измерение толщины мышечной части диафрагмы проводили в области реберной ее части при сканировании в продольной проекции по передней подмышечной линии. Измерения проводили в 2D-режиме при спокойном и глубоком дыхании (рис. 2).

Исследование дыхательной подвижности почки проводили в 2D-режиме в продольной проекции, по передней или средней подмышечной линии, неподвижно удерживая ультразвуковой датчик в выбранной позиции и наблюдая в реальном времени продольную экскурсию почки, синхронную с дыханием (рис. 3). Первый измерительный маркер устанавливали и фиксировали на мониторе в области верхнего полюса почки на высоте спокойного вдоха. Затем на выдохе изображение «замораживали» и в области верхнего полюса

почки устанавливали 2-й маркер. Расстояние между 2 маркерами соответствует дыхательной подвижности почки. Аналогичным образом проводили измерения при глубоком дыхании.

Измерение межреберного промежутка проводили по передней подмышечной линии (или среднеключичной) на уровне 6–8-го ребра линейным датчиком в 2D-режиме. Датчик устанавливали в косой проекции, перпендикулярно направлению хода костной части ребер. Для оптимизации и контроля положения датчика стремились к наименьшему расстоянию между соседними ребрами. Неподвижно удерживая УЗ-датчик в выбранной позиции, последовательно сохраняли 3 изображения: на выдохе, на спокойном и глубоком вдохе. Измерения величины межреберных промежутков проводили на «замороженных» изображениях (рис. 4).

В исследовании также применялся расчетный показатель коэффициента утолщения диафрагмы, определяющего сократительную функцию диафрагмы, — отношение толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха к толщине диафрагмы в конце спокойного выдоха.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10, результаты представляли

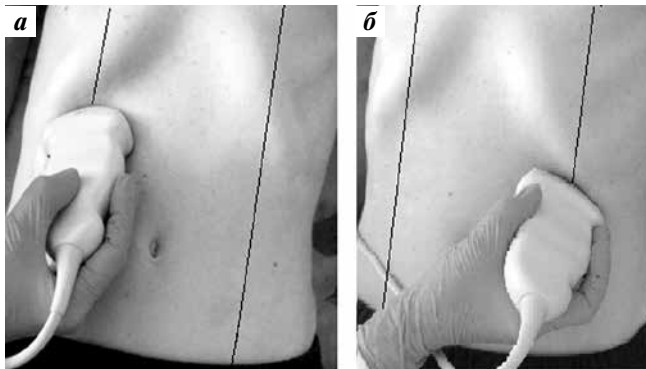


Рис. 1. Положение ультразвукового датчика при исследовании подвижности правого (а) и левого (б) куполов диафрагмы по среднеключичным линиям (указаны черными продольными линиями)

Fig. 1. The position of the ultrasound transducer when detecting the mobility of the right (a) and left (б) domes of the diaphragm along the midclavicular lines (indicated by black longitudinal lines)

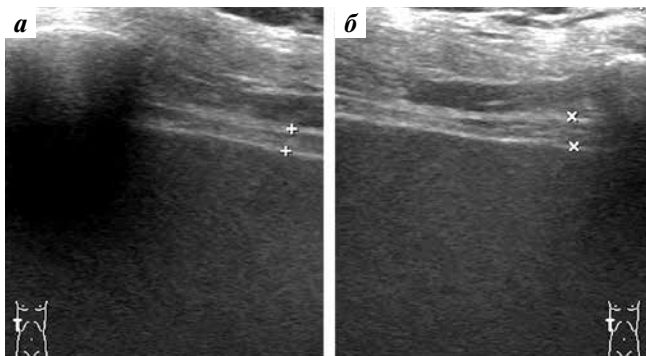


Рис. 2. Толщина диафрагмы, измеряемая по расстоянию между маркерами на выдохе (а) и на вдохе (б)

Fig. 2. The thickness of the diaphragm measured as the distance between markers on exhalation (a) and on inspiration (б)

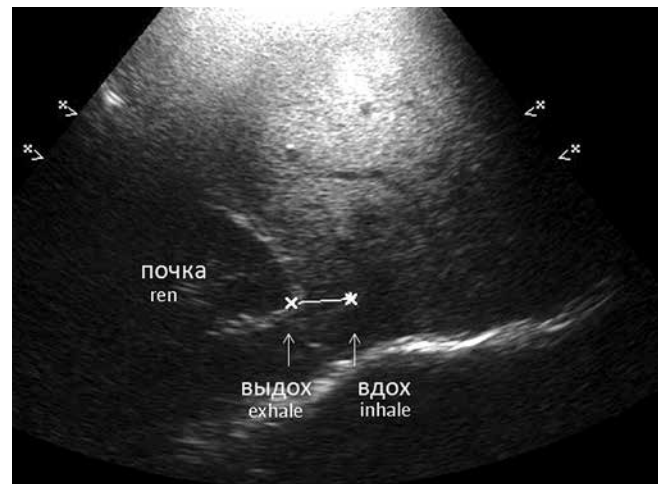


Рис. 3. Измерение дыхательной подвижности почки (пояснение в тексте)

Fig. 3. Measuring of the respiratory mobility of the kidney (explanation in the text)

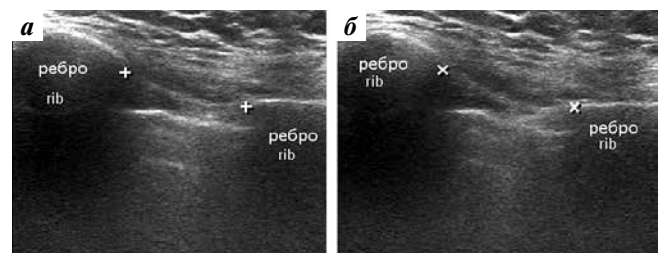


Рис. 4. Величина межреберного промежутка, измеряемая по расстоянию между маркерами на выдохе (а) и на вдохе (б)

Fig. 4. The intercostal space measured as a distance between markers on exhalation (a) and on inspiration (б)

в виде Me [LQ; UQ], сравнительный анализ выполняли с использованием критерия Манна–Уитни, различие между группами оценивали при помощи критерия χ^2 .

Результаты

При проведении исследования дыхательных мышц у пациентов с БДН и МГ по сравнению с контрольными группами выявлено значимое снижение ряда УЗ-параметров изучаемых структур (табл. 1, 2).

У пациентов с БДН по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое снижение УЗ-параметров диафрагмы, величины межреберных промежутков, дыхательной подвижности почки как при спокойном, так и при глубоком дыхании ($U, p < 0,05$). Наиболее выраженными изменениями были следующие: уменьшение толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха слева ($U, p = 0,0005$), а также в конце глубокого вдоха справа ($U, p = 0,001$) и слева ($U, p = 0,0003$); снижение амплитуды движения диафрагмы при спокойном ($U, p = 0,008$) и глубоком дыхании слева ($U, p = 0,004$); уменьшение величины межреберных промежутков в конце спокойного вдоха слева ($U, p = 0,007$), а также в конце глубокого вдоха справа ($U, p = 0,002$) и слева ($U, p = 0,002$).

При сравнении результатов УЗИ в группе пациентов с МГ значения всех параметров были ниже, чем в группе контроля. Выявлены статистически значимое снижение амплитуды движения диафрагмы при глубоком дыхании справа ($U, p = 0,04$) и уменьшение величины межреберных промежутков в конце глубокого вдоха слева ($U, p = 0,03$), а также уменьшение коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p = 0,004$).

Таким образом, в нашем исследовании были выявлены признаки функциональной несостоятельности дыхательных мышц при МГ и БДН. Эти изменения были выявлены у пациентов, дыхательные нарушения у которых сложно было заподозрить при первичном клиническом осмотре, так как активных жалоб на дыхание пациенты не предъявляли. При направленном детальном опросе жалобы со стороны органов дыхания предъявляли 21 % пациентов обеих групп, т. е. каждый 5-й пациент с БДН и МГ. «Стертые» клинические признаки нарушения дыхания были выявлены у 19 % пациентов с БДН (у каждого 5-го) и у 4,2 % пациентов с МГ (у каждого 25-го).

Обсуждение

Перечень НМБ с поражением дыхательной системы довольно обширен [1, 14–16]: БАС, прогрессирующая мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия, полиомиелит, синдром Гийена–Барре, полинейропатия критических состояний, односторонний или двусторонний паралич диафрагмы, болезни нервно-мышечного синапса (МГ, врожденные миастенические синдромы, ботулизм), наследственные миопатии (прогрессирующие миодистрофии, врожденные

миопатии, врожденные миодистрофии, метаболические миопатии).

Боковой амиотрофический склероз – самая частая нозология из группы БДН, является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое сопровождается быстрым присоединением дыхательных нарушений и изменением функции и структуры мышц, в том числе респираторных. Такие формы БДН, как прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, отличаются своеобразием клинической картины и часто более медленным прогрессированием, и при этом могут трансформироваться в БАС [16–18] с развитием типичной клинической картины, в том числе с дыхательными нарушениями, которые выявляются практически у всех терминальных пациентов [19].

Миастения гравис – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется флуктуирующей патологической мышечной утомляемостью с частыми декомпенсациями, нередко с развитием респираторных осложнений. Выделяют 2 основные формы МГ: генерализованную и глазную, которая в 2/3 случаев переходит в генерализованную [20]. В соответствии с классификацией MGFA дыхательные расстройства встречаются при любом классе тяжести генерализованной МГ [21]. И если в дебюте болезни респираторные мышцы поражены у 1–4 % пациентов, то в дальнейшем вовлечение дыхательных мышц встречается у 30–40 % пациентов с МГ [22].

Раннее обнаружение дыхательных нарушений, в том числе субклинических, у пациентов с НМБ является крайне важной задачей. Сложность диагностики респираторной дисфункции обусловлена развитием в ночное время [2, 5], а также неспецифичностью жалоб (утренние головные боли, снижение памяти и внимания и др.). Однако, несмотря на отсутствие угрожающих состояний, имеющиеся нарушения приводят к увеличению энергозатрат для обеспечения адекватной вентиляции легких [23]. Повышенная нагрузка на ослабленные мышцы неизбежно ведет к развитию хронической ДН. Происходит закономерное снижение качества сна и качества жизни пациентов и (при отсутствии адекватных мероприятий) развитие ургентных состояний.

В настоящее время имеется ряд диагностических инструментов для выявления дисфункции дыхательной мускулатуры (спирометрия, пульсоксиметрия, полиграфия и т. д.). Однако каждый метод имеет свои ограничения. Например, спирография не дает информации о дыхании в ночное время, а ночная гипоксемия при пульсоксиметрии или полисомнографии является неспецифическим признаком и может наблюдаться при болезнях крови, сердца, легких, но при этом функция дыхательных мышц может оставаться сохранной.

Таблица 1. Результаты ультразвукового исследования дыхательных мышц у пациентов с болезнью двигательного нейрона

Table 1. The results of ultrasound examination of the respiratory muscles in patients with motor neuron disease

Параметр Parameter	Пациенты с болезнью двигательного нейрона (n = 19), Ме [LQ; UQ] Motor neuron disease patients (n = 19), Ме [LQ; UQ]	Группа контроля (n = 18), Ме [LQ; UQ] Control group (n = 18), Ме [LQ; UQ]	U, p
ТД на выдохе D, см ThD on the exhale D, cm	0,18 [0,16; 0,22]	0,20 [0,18; 0,23]	0,06
ТД на выдохе S, см ThD on the exhale S, cm	0,19 [0,16; 0,20]	0,20 [0,19; 0,23]	0,01*
ТД в конце спокойного вдоха D, см ThD at the end of quiet breath D, cm	0,21 [0,18; 0,25]	0,24 [0,21; 0,32]	0,03*
ТД в конце спокойного вдоха S, см ThD at the end of quiet breath S, cm	0,21 [0,18; 0,23]	0,24 [0,23; 0,31]	0,0005*
ТД в конце глубокого вдоха D, см ThD at the end of deep breath D, cm	0,27 [0,21; 0,31]	0,32 [0,29; 0,39]	0,001*
ТД в конце глубокого вдоха S, см ThD at the end of deep breath S, cm	0,28 [0,24; 0,32]	0,36 [0,32; 0,45]	0,0003*
АДД при спокойном дыхании D, см ADM while quiet breathing D, cm	1,06 [0,60; 1,74]	1,53 [1,17; 1,84]	0,04*
АДД при спокойном дыхании S, см ADM while quiet breathing S, cm	0,97 [0,7; 1,33]	1,32 [1,22; 1,88]	0,008*
АДД при глубоком дыхании D, см ADM while deep breathing D, cm	4,3 [1,71; 5,38]	5,65 [4,11; 6,37]	0,02*
АДД при глубоком дыхании S, см ADM while deep breathing S, cm	3,06 [1,85; 4,31]	4,79 [4,17; 5,81]	0,004*
МП на выдохе D, см IcS on the exhale D, cm	1,90 [1,77; 2,13]	2,09 [2,03; 2,21]	0,02*
МП на выдохе S, см IcS on the exhale S, cm	1,90 [1,81; 2,08]	2,13 [2,06; 2,19]	0,02*
МП в конце спокойного вдоха D, см IcS at the end of quiet breath D, cm	1,97 [1,82; 2,20]	2,19 [2,14; 2,36]	0,02*
МП в конце спокойного вдоха S, см IcS at the end of quiet breath S, cm	2,04 [1,85; 2,19]	2,26 [2,19; 2,38]	0,007*
МП в конце глубокого вдоха D, см IcS at the end of deep breath D, cm	2,08 [1,96; 2,39]	2,43 [2,37; 2,57]	0,002*
МП в конце глубокого вдоха S, см IcS at the end of deep breath S, cm	2,23 [2,04; 2,46]	2,47 [2,42; 2,59]	0,002*
ДПП при спокойном дыхании D, см RMK while quiet breathing D, cm	1,14 [0,70; 1,41]	1,51 [1,32; 1,83]	0,004*
ДПП при спокойном дыхании S, см RMK while quiet breathing S, cm	0,94 [0,86; 1,11]	1,38 [1,31; 1,53]	0,0002*
ДПП при глубоком дыхании D, см RMK while deep breathing D, cm	2,71 [2,54; 4,50]	4,53 [3,69; 5,35]	0,03*
ДПП при глубоком дыхании S, см RMK while deep breathing S, cm	3,40 [1,92; 4,40]	4,22 [3,57; 4,69]	0,02*
КУД D ThRD D	1,10 [1,08; 1,20]	1,13 [1,10; 1,33]	0,11
КУД S ThRD S	1,12 [1,06; 1,16]	1,23 [1,16; 1,31]	0,002*

*Значимые различия при $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни). ТД – толщина диафрагмы; АДД – амплитуда движения диафрагмы; ДПП – дыхательная подвижность почки; МП – межреберный промежуток; КУД – коэффициент утолщения диафрагмы; D – справа; S – слева.

*Significant differences at $p < 0.05$ (Mann–Whitney test). ThD – thickness of the diaphragm; ADM – amplitude of the diaphragm movement; RMK – respiratory mobility of the kidneys; IcS – intercostals spaces; ThRD – thickening ratio of the diaphragm; D – right; S – left.

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования дыхательных мышц у пациентов с миастенией гравис

Table 2. The results of ultrasound examination of the respiratory muscles in patients with myasthenia gravis

Параметр Parameter	Пациенты с миастенией гравис (n = 24), Me [LQ; UQ] Myasthenia gravis patients (n = 24), Me [LQ; UQ]	Группа контроля (n = 35), Me [LQ; UQ] Control group (n = 35), Me [LQ; UQ]	U, p
ТД на выдохе D, см ThD on the exhale D, cm	0,18 [0,16; 0,20]	0,19 [0,17; 0,22]	0,64
ТД на выдохе S, см ThD on the exhale S, cm	0,18 [0,17; 0,21]	0,19 [0,17; 0,22]	0,56
ТД в конце спокойного вдоха D, см ThD at the end of quiet breath D, cm	0,21 [0,19; 0,24]	0,21 [0,19; 0,27]	0,63
ТД в конце спокойного вдоха S, см ThD at the end of quiet breath S, cm	0,22 [0,20; 0,25]	0,23 [0,20; 0,28]	0,31
ТД в конце глубокого вдоха D, см ThD at the end of deep breath D, cm	0,28 [0,25; 0,34]	0,31 [0,26; 0,35]	0,61
ТД в конце глубокого вдоха S, см ThD at the end of deep breath S, cm	0,30 [0,25; 0,35]	0,32 [0,28; 0,39]	0,15
АДД при спокойном дыхании D, см ADM while quiet breathing D, cm	1,24 [0,86; 1,62]	1,44 [1,11; 1,69]	0,29
АДД при спокойном дыхании S, см ADM while quiet breathing S, cm	1,30 [0,96; 1,48]	1,32 [1,12; 1,82]	0,36
АДД при глубоком дыхании D, см ADM while deep breathing D, cm	4,60 [3,24; 5,57]	5,43 [3,93; 6,36]	0,04*
АДД при глубоком дыхании S, см ADM while deep breathing S, cm	4,27 [3,29; 5,27]	4,66 [4,08; 5,73]	0,15
МП на выдохе D, см IcS on the exhale D, cm	1,86 [1,73; 2,08]	2,05 [1,88; 2,24]	0,07
МП на выдохе S, см IcS on the exhale S, cm	1,94 [1,81; 2,04]	2,09 [1,86; 2,19]	0,07
МП в конце спокойного вдоха D, см IcS at the end of quiet breath D, cm	2,07 [1,88; 2,17]	2,18 [2,01; 2,38]	0,08
МП в конце спокойного вдоха S, см IcS at the end of quiet breath S, cm	2,07 [1,93; 2,24]	2,23 [2,00; 2,38]	0,06
МП в конце глубокого вдоха D, см IcS at the end of deep breath D, cm	2,30 [2,01; 2,39]	2,42 [2,19; 2,57]	0,05
МП в конце глубокого вдоха S, см IcS at the end of deep breath S, cm	2,30 [1,15; 2,45]	2,46 [2,24; 2,59]	0,03*
ДПП при спокойном дыхании D, см RMK while quiet breathing D, cm	1,40 [1,09; 1,62]	1,44 [1,17; 1,82]	0,33
ДПП при спокойном дыхании S, см RMK while quiet breathing S, cm	1,29 [1,07; 1,74]	1,36 [1,21; 1,48]	0,99
ДПП при глубоком дыхании D, см RMK while deep breathing D, cm	3,79 [2,86; 5,15]	4,33 [3,42; 5,27]	0,28
ДПП при глубоком дыхании S, см RMK while deep breathing S, cm	3,86 [2,83; 4,93]	4,24 [3,46; 4,73]	0,47
КУД D ThRD D	1,15 [1,11; 1,24]	1,12 [1,10; 1,27]	0,94
КУД S ThRD S	1,17 [1,13; 1,18]	1,22 [1,15; 1,30]	0,004*

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни). ТД – толщина диафрагмы; АДД – амплитуда движения диафрагмы; ДПП – дыхательная подвижность почки; МП – межреберный промежуток; КУД – коэффициент утолщения диафрагмы; D – справа; S – слева.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney test). ThD – thickness of the diaphragm; ADM – amplitude of the diaphragm movement; RMK – respiratory mobility of the kidneys; IcS – intercostals spaces; ThRD – thickening ratio of the diaphragm; D – right; S – left.

В последнее десятилетие большой интерес при НМБ вызывает УЗИ мышечной ткани [24–26], в том числе диафрагмы [3, 27–29], а также нервных стволов [26]. УЗИ диафрагмы активно используется специалистами разного профиля. Так, в работах А. Boussuges и соавт. [29] и А. J. Voon и соавт. [28] приведены результаты с большим числом наблюдений среди здоровых добровольцев ($n = 210$ и 150), где были представлены нормативные значения УЗ-параметров. В работе E. Di Nino и соавт. [30] исследована толщина диафрагмы и доказано значение параметра утолщения диафрагмы как предиктора успешности экстубации у реанимационных пациентов. Систематизация методологических аспектов УЗИ диафрагмы была отражена в обзоре P. V. Santana и соавт. [27]. Одним из простых и удобных расчетных показателей сократительной способности диафрагмы в настоящее время является коэффициент утолщения диафрагмы, который используется в качестве одного из предикторов декомпенсации и необходимости аппаратной респираторной поддержки. Коэффициент утолщения диафрагмы рассматривается как одна из независимых переменных при прогнозе перевода пациента на искусственную вентиляцию легких при тяжелом течении коронавирусной инфекции [31].

В нашем исследовании была выявлена значимость снижения ряда параметров, отражающих функцию диафрагмы: ее толщины, амплитуды движения при спокойном и глубоком дыхании и коэффициента утолщения диафрагмы (табл. 1, 2) у пациентов с МГ и БДН по сравнению с контролем. При БДН уменьшение толщины диафрагмы больше выражено на вдохе, чем на выдохе, что указывает на большее вовлечение/слабость инспираторных мышц, чем экспираторных, вследствие большего усилия, необходимого для активного вдоха. При глубоком дыхании нарушения выражены больше, чем при спокойном, в связи с возрастанием нагрузки на дыхательные мышцы при увеличении глубины вдоха. Снижение коэффициента утолщения диафрагмы ($U, p = 0,002$ слева), вероятно, обусловлено развивающейся атрофией и слабостью дыхательной мускулатуры. Разницу УЗ-параметров справа и слева можно объяснить асимметрией поражения сегментарных мотонейронов при БДН.

У пациентов с МГ проявления ДН имели латентный характер преимущественно при глубоком дыхании (в виде снижения амплитуды движения диафрагмы справа ($U, p = 0,04$) и уменьшения величины межреберных промежутков в конце глубокого вдоха слева ($U, p = 0,03$)). Уменьшение коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p = 0,004$) обусловлено снижением толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха, которое можно объяснить патологической мышечной утомляемостью. Выявленное различие УЗ-параметров справа/слева требует дальнейшего уточнения.

Несмотря на повышенное внимание к изучению состояния диафрагмы, работы, посвященные изучению

других респираторных мышц, единичны. Тем не менее польза исследования межреберных промежутков была показана M. Dres и соавт. на примере изучения парастернальных промежутков как критерия эффективности отлучения от искусственной вентиляции легких [32], а P. Wallbridge и соавт. установили связь между состоянием парастернальных межреберных промежутков и показателями спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [33]. В работе R. Yoshida и соавт. представлен анализ утолщения межреберных мышц при измерении данного параметра по разным анатомическим ориентирам (по передней, боковой и задней поверхностям грудной клетки) у 12 здоровых некурящих добровольцев при спокойном и глубоком дыхании [34]. Что касается нашего исследования, было выявлено значимое уменьшение величины межреберных промежутков у пациентов с БДН и МГ.

Дыхательная подвижность почки представляет особый интерес в клинической практике в связи с доступностью УЗИ. Подвижность почки имеет тесную корреляцию с дыханием по 3 осям: при вдохе почка смещается каудально, вентрально и кнаружи [35]. Данный показатель учитывается при планировании лучевой терапии с целью уменьшения воздействия радиации на здоровые ткани [35] и полезен для получения более полной клинико-инструментальной картины состояния функции дыхания при НМБ.

Например, в нашем исследовании было получено значимое снижение дыхательной подвижности почек при БДН как при спокойном, так и при глубоком дыхании с 2 сторон. При спокойном дыхании эти изменения были выражены больше, чем при глубоком: $U, p = 0,002$ против $U, p = 0,03$ (справа) и $U, p = 0,0004$ против $0,02$ (слева). Такие неочевидные изменения, возможно, обусловлены особенностями трехосного движения почки во время спокойного и глубокого дыхания, что требует дальнейшего анализа, поскольку в данном исследовании изучалось только смещение верхнего полюса почки в 1 плоскости. Следует отметить, что, по нашим данным, изменения УЗ-параметров более значимы у пациентов с прогрессирующим нейродегенеративным процессом при БДН по сравнению с МГ.

В настоящее время сложность выявления субклинической ДН обусловлена рядом причин: дисфункция диафрагмы имеет неспецифические проявления, в связи с чем часто недооценивается [27, 36, 37]; повреждение одного из куполов диафрагмы клинически не проявляется, если нет сопутствующей легочной патологии [27, 36]; имеющиеся данные не структурированы; отсутствует единый универсальный диагностический подход, что обуславливает разнородность данных [27].

Выявленная клинико-инструментальная диссоциация демонстрирует необходимость превентивного исследования функции дыхания у амбулаторных пациентов с МГ и БДН.

Выводы

В исследовании установлены статистически значимые изменения УЗ-параметров респираторных мышц у пациентов с МГ и БДН: уменьшение показателей подвижности диафрагмы, межреберных промежутков, дыхательной подвижности почек и коэффициента утолщения диафрагмы, что демонстрирует латентную дыхательную дисфункцию даже при стабильном состоянии больного. УЗИ обладает рядом неоспоримых преимуществ, таких как неинвазивность, доступность, воспроизводимость, отсутствие ионизи-

рующего излучения и др. [27]. Тем не менее данный метод имеет ряд существенных ограничений: существуют сложности исследования левого купола диафрагмы (одной из причин является малое УЗ-окно селезенки), наблюдается зависимость достоверности исследования от адекватности выполнения маневров пациентом, а также влияние на результат состояния органов брюшной полости [27]. С учетом всего перечисленного разработка методики УЗИ дыхательных мышц требует взвешенного подхода, дальнейшего изучения и анализа результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ambrosino N., Carpenè N., Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34(2): 444–51. DOI: 10.1183/09031936.00182208
- Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath* 2017;22(2):277–86. DOI: 10.1007/s11325-017-1538-x
- Faysoil A., Behin A., Ogna A. et al. Diaphragm: pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. *J Neuromusc Dis* 2018;5(1):1–10. DOI: 10.3233/JND-170276
- Mead J., Loring S.H. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;53(3):750–5. DOI: 10.1152/jappl.1982.53.3.750
- Aboussouan L.S., Mireles-Cabodevila E. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest* 2017;152(4):880–92. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.023
- Tabachnik E., Muller N.L., Bryan A.C., Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;51(3):557–64. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.3.557
- Сатишур О.Е. Механическая вентиляция легких. Москва: Медицинская литература, 2006. 352 с. Satischur O.E. Mechanical ventilation. Moscow: Medical literature, 2006. 352 p. (In Russ.)
- Harlaar L., Ciet P., Ploeg A. et al. Imaging of respiratory muscles in neuromuscular disease: A review. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):246–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.010
- Bhat S., Gupta D., Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 2012;30(4):1359–87. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.08.010
- Hilbert J. Sleep-disordered breathing in neuromuscular and chest wall diseases. *Clin Chest Med* 2018;39(2):309–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.01.009
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536
- Carvalho M., Dengler R., Eisen A et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophys* 2008;119(3):497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143
- Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Москва, 2013. 29 с. Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)
- Racca F., Del Sorbo L., Mongini T. et al. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. *Minerva Anesthesiol* 2010;76(1):51–62.
- Shah N.M., Murphy P.B., Kaltsakas G. The adult multidisciplinary respiratory neuromuscular clinic. *Breathe* 2020;16(3):1–13. DOI: 10.1183/20734735.0121-2020
- Carvalho M., Scotto M., Swash M. Clinical patterns in progressive muscular atrophy (PMA): A prospective study. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(5):296–9. DOI: 10.1080/17482960701452902
- Karam C., Scelsa S., Macgowan D. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(4):364–8. DOI: 10.3109/17482960903513159
- Statland J., Barohn R., Dimachkie M. et al. Primary lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33(4):749–60. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.007
- Niedermeyer S., Murn M., Choi Ph. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2019;155(2):401–8. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.035
- Barton J., Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2000;20(1):7–20. DOI: 10.1055/s-2000-6829
- Jaretzki A., Barohn R., Ernstoff R. et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;12;55(1):16–23. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16
- Oliveira E., Nacif F., Pereira N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013
- McCrory M.A., Kim H.R., Wright N.C. et al. Energy expenditure, physical activity, and body composition of ambulatory adults with hereditary neuromuscular disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67(6):1162–9. DOI: 10.1093/ajcn/67.6.1162
- Рущкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):30–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-30-36
Rushkevich Yu.N., Zabrodets G.V., Likhachev S.A. Muscle ultrasound imaging in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1): 30–6. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-30-36
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив* 2019;91(3): 86–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
Neklyudova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(3):86–92. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
- Мансурова А.В., Четкин А.О., Супонева Н.А. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):21–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28
Mansurova A.V., Chechetkin A.O., Suponeva N.A. et al. Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis

- of amyotrophic lateral sclerosis: a literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28
27. Santana P.V., Cardenas L.Z. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol* 2020;46(6). DOI: 10.36416/1806-3756/e20200064
 28. Boon A.J., Harper C.J., Ghahfarokhi L.S. et al. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve* 2013;47(6):884–9. DOI: 10.1002/mus.23702
 29. Boussuges A., Gole Y., Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest* 2009;135(2):391–400. DOI: 10.1378/chest.08-1541
 30. Di Nino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2013;69(5):431–5. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111
 31. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Белоус М.С. и др. Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Общая реаниматология* 2022;18(1):17–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-17-22
Yakovlev A.Yu., Pevnev A.A., Belous M.S. et al. Diaphragm function parameters in patients with severe COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2022;18(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-17-22
 32. Dres M., Dubé B., Goligher E. et al. Usefulness of parasternal intercostal muscle ultrasound during weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2020;132(5):1114–25. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003191
 33. Wallbridge P., Parry S., Das S. et al. Parasternal intercostal muscle ultrasound in chronic obstructive pulmonary disease correlates with spirometric severity. *Sci Rep* 2018;8(1):15274. DOI: 10.1038/s41598-018-33666-7
 34. Yoshida R., Tomita K., Kawamura K. et al. Measurement of intercostal muscle thickness with ultrasound imaging during maximal breathing. *J Phys Ther Sci* 2019;31(4):340–3. DOI: 10.1589/jpts.31.340
 35. Yamashita H., Yamashita M., Futaguchi M. et al. Individually wide range of renal motion evaluated by four-dimensional computed tomography. *Springerplus* 2014;7;3:131. DOI: 10.1186/2193-1801-3-131
 36. McCool F.D., Tzelepis G.E. Dysfunction of the diaphragm. *New Eng J Med* 2012;366(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMr1007236
 37. Sarwal A., Walker F., Cartwright M. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve* 2013;47(3):319–29. DOI: 10.1002/mus.23671

Вклад авторов

Ю.Н. Рушкевич: разработка научной гипотезы, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме, редактирование текста статьи;

О.В. Галиевская: написание текста статьи, обзор публикаций по теме, сбор и анализ материалов;

Н.И. Черненко: разработка протокола исследования, выполнение ультразвукового исследования;

С.А. Лихачев: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Yu.N. Rushkevich: development of the scientific hypothesis, development of research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing;

O.V. Galievskaya: article writing, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;

N.I. Chernenko: development of a study protocol, ultrasound examination;

S.A. Likhachev: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Рушкевич / Yu.N. Rushkevich: <https://orcid.org/0000-0002-2529-8005>

О.В. Галиевская / O.V. Galievskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9040-5535>

С.А. Лихачев / S.A. Likhachev: <https://orcid.org/0000-0002-6019-042X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 1 от 19.09.2019). Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus (protocol No. 1 dated 19.09.2019). All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study and publish the data.

Статья поступила: 07.10.2022. Принята к публикации: 07.11.2022.

Article submitted: 07.10.2022. Accepted for publication: 07.11.2022.