



## Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких

И.А. БУРМИСТРОВА<sup>1,2</sup>, Э.В. ВАНИЕВ<sup>1</sup>, А.Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, О.В. ЛОВАЧЕВА<sup>1</sup>, И.А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность схем химиотерапии изониазид-резистентного туберкулеза (Hr-ТБ) легких: краткосрочной четырехкомпонентной (безинъекционной) и пятикомпонентной (стандартной).

**Материалы и методы.** Ретроспективное изучение медицинской документации 292 больных с Hr-ТБ легких. У 89 пациентов (группа «А») применена схема лечения с включением рифампицина, пиразинамида, этамбутола и левофлоксацина – четырехкомпонентная безинъекционная схема (180±20 доз). У 203 пациентов (группа «Б») использована схема рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин – пятикомпонентная стандартная схема (270 доз).

**Результаты.** При одинаковой эффективности лечения больных изониазид-резистентным туберкулезом легких краткосрочная четырехкомпонентная (безинъекционная) схема является в 4,7 раза менее затратной в сравнении со стандартной пятикомпонентной схемой. Курс химиотерапии был эффективным у 88,8% и 88,2% соответственно,  $p > 0,05$ .

**Ключевые слова:** изониазид-резистентный туберкулез, короткие режимы

**Для цитирования:** Бурмистрова И.А., Ваниев Э.В., Самойлова А.Г., Ловачева О.В., Васильева И.А. Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 26–30. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-26-30>

## Efficacy of Various Approaches to Treatment of Patients with Isoniazid Resistant Pulmonary Tuberculosis

I.A. BURMISTROVA<sup>1,2</sup>, E.V. VANIEV<sup>1</sup>, A.G. SAMOYLOVA<sup>1</sup>, O.V. LOVACHEVA<sup>1</sup>, I.A. VASILYEVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the efficacy of chemotherapy regimens for isoniazid resistant pulmonary tuberculosis (Hr-TB): short-course regimen consisting of 4 components (non-injection) and the regimen consisting of 5 components (standard regimen).

**Subjects and Methods.** Medical records of 292 pulmonary tuberculosis patients with resistance to isoniazid were retrospectively studied. In 89 patients (Group A), the regimen containing rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, and levofloxacin was used – a 4-component non-injection regimen (180±20 doses). In 203 patients (Group B), the regimen containing rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, levofloxacin, and amikacin/kanamycin was used – a 5-component standard regimen (270 doses).

**Results.** The efficacy of treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis was similar, while a short-term 4-component (non-injection) regimen is 4.5 times less expensive versus the standard 5-component regimen. Treatment success made 88.8% and 88.2% respectively,  $p > 0.05$ .

**Key words:** isoniazid-resistant tuberculosis, short-course regimens

**For citation:** Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Efficacy of various approaches to treatment of patients with isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 26–30 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-26-30>

Для корреспонденции:

Бурмистрова Ирина Александровна  
E-mail: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)

Correspondence:

Irina A. Burmistrova  
Email: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)

### Введение

Основной причиной неудач лечения считается лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) [2]. Одной из форм устойчивого туберкулеза является туберкулез с устойчивостью к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину,

который выделяется ВОЗ в отдельную группу, обозначенную как изониазид-резистентный туберкулез (Hr-ТБ) [7].

Особое внимание к Hr-ТБ вызвано повышенным риском амплификации лекарственной устойчивости возбудителя, что является неблагоприятным фактором достижения успешного результата ле-

чения [1,5]. По данным ВОЗ, распространенность Нг-ТБ в мире составляет 5–11% в зависимости от региона [8]. Информации об эффективности лечения Нг-ТБ в литературе недостаточно, нет сравнительных данных о разных режимах химиотерапии и ее продолжительности.

### Цель исследования

Оценить эффективность схем химиотерапии Нг-ТБ: краткосрочной четырехкомпонентной (безинъекционной) и пятикомпонентной (стандартной).

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 292 больных с Нг-ТБ легких, зарегистрированных для лечения в 2015 году. Среди них были отобраны 89 пациентов (группа «А»), которые в силу различных причин получали химиотерапию с включением таких препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол и левофлоксацин (четырёхкомпонентная безинъекционная схема) и прервали лечение на сроке 5,5-6,5 месяцев ( $180 \pm 20$  доз). Остальные 203 пациента (группа «Б») получали стандартный II режим химиотерапии с включением таких препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин (пятикомпонентная стандартная схема). Срок их лечения составил 9 месяцев (270 доз) в соответствии с действующим на тот момент в РФ Приказом № 951 [6].

Все пациенты были бактериовыделителями. Эффективность химиотерапии у пациентов оценивалась так: в группе «А» на сроке получения  $180 \pm 20$  доз противотуберкулезных препаратов (ПТП) – 6 месяцев лечения, у пациентов группы «Б» на сроке 270 доз приема ПТП – 9 месяцев лечения. У пациентов в группе «Б» интенсивная фаза продолжалась 3 месяца (90 доз с включением инъекционного препарата) и фаза продолжения – 6 месяцев (180 доз без использования инъекционного препарата). Критериями эффективности были: частота и сроки прекращения бактериовыделения по культуральным методам; динамика инволюции деструктивных изменений легочной ткани по рентгенологическим исследованиям.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия между группами (дискретные количественные показатели наличия/отсутствия признака в группе) определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. При частоте признака менее 10 использовали поправку Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования. В обеих группах больных преобладали мужчины: в группе «А» – 74/89 (83,1%) пациента, в группе «Б» – 152/203 (74,9%) пациента, ( $p > 0,05$ ). Анализ возрастного состава па-

циентов показал в обеих группах превалирование больных в возрастном диапазоне 30-39 лет: в группе «А» – 26/89 (29,2%) пациентов, в группе «Б» – 62/203 (30,5%), ( $p > 0,05$ ). Несколько реже регистрировались пациенты возрастной категории 40-49 лет: в группе «А» – 24/89 (27,0%) пациентов, в группе «Б» – 45/203 (22,2%), ( $p > 0,05$ ).

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез: в группе «А» – 56/89 (62,9%) пациентов, в группе «Б» – 136/203 (67,0%), ( $p > 0,05$ ); диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 18/89 (20,2%) и у 39 (19,2%) соответственно, ( $p > 0,05$ ); фиброзно-кавернозный туберкулез – у 3/89 (3,4%) и у 6/203 (3,0%) пациентов соответственно,  $p > 0,05$ .

При рентгенологическом исследовании деструктивные процессы в легочной ткани наблюдались у 67/89 (75,3%) пациентов группы «А» и у 146/203 (71,9%) пациентов группы «Б»,  $p > 0,05$ . Размеры деструкций до 2 см были у 39/67 (58,2%) пациентов группы «А» и у 100/146 (68,5%) группы «Б»,  $p > 0,05$ ; деструкции 2-4 см – у 19/67 (28,4%) и 34/146 (23,3%) соответственно,  $p > 0,05$ ; более 4 см полости были у 9/67 (13,4%) и 12/146 (8,2%) больных соответственно,  $p > 0,05$ .

В обеих группах преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом: в группе «А» – 54/89 (60,7%), в группе «Б» – 141/203 (69,5%), тогда как ранее леченный туберкулез, сохранявший к моменту данной регистрации на лечении (2015г.) характеристики Нг-ТБ, в группе «А» отмечался у 35/89 (39,3%) пациентов, в группе «Б» – у 62/203 (30,5%), ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в группах «А» и «Б» пациенты не имели статистически значимых различий по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность химиотерапии в зависимости от применяемых режимов лечения.

Для оценки эффективности химиотерапии проведен анализ частоты и сроков прекращения бактериовыделения по данным культурального метода (табл. 1). Как видно из табл. 1, на всех временных

**Таблица 1. Сроки и частота прекращения бактериовыделения в группах**

*Table 1. Times and frequency of sputum conversion in the groups*

Срок прекращения бактериовыделения (мес.)		Группа «А» n=89	Группа «Б» n=203	$p\chi^2$
Через 1 месяц	абс.	72	168	>0,05
	%	80,9	82,8	
	95% ДИ	72,13-88,34	77,27-87,63	
Через 2 месяца	абс.	83	188	>0,05
	%	93,3	92,6	
	95% ДИ	87,16-97,5	88,62-95,8	
Через 3 месяца	абс.	84	193	>0,05
	%	94,4	95,1	
	95% ДИ	88,89-98,18	91,68-97,62	
МБТ (+) через 3 месяца лечения	абс.	5	10	>0,05
	%	5,6	4,9	
	95% ДИ	1,82-11,32	2,38-8,32	

**Таблица 2. Частота и сроки заживления деструктивных изменений у больных по группам**

*Table 2. Frequency and time of healing of destructive changes in the patients by the group*

Сроки закрытия полостей распада		Группа «А» n=67	Группа «Б» n=146	pχ <sup>2</sup>
На момент окончания интенсивной фазы (3 месяца)	абс.	22	42	
	%	32,8%	28,8%	
	95%ДИ	22,19-44,46	21,74-36,36	
На момент окончания лечения*	абс.	58	128	>0,05
	%	86,6%	87,7%	
	95%ДИ	77,44-93,61	81,87-92,49	

*Примечание: \* в группе «А» – 180±20 доз, в группе «Б» – 270 доз.  
Note: \* in Group A – 180±20 doses, in Group B – 270 doses*

**Таблица 3. Результаты лечения больных обеих групп**

*Table 3. Treatment outcomes in the patients from both groups*

Исход курса химиотерапии	Группа «А» n=89		Группа «Б» n=203		pχ <sup>2</sup>
	абс.	%	абс.	%	
Эффективный курс	79	88,8	179	88,2	>0,05
Неэффективный курс	10	11,2	24	11,8	>0,05

этапах частота прекращения бактериовыделения в группах не имела статистически значимых различий. К концу интенсивной фазы (3 месяца от начала лечения) 84/89 (94,4%) пациентов группы «А» и 193/203 (95,1%) группы «Б» были абациллированы. По этим данным ясно, что введение в схему инъекционного препарата при пятикомпонентной схеме не оказывает влияния на темпы и частоту прекращения бактериовыделения.

Эффективность химиотерапии по закрытию полостей распада на момент окончания лечения составила 58/67 (86,6%) в группе «А» и 128/146 (87,7%) в группе «Б», p>0,05 (табл. 2).

Результаты лечения Нг-ТБ двумя разными схемами не имели статистически значимых различий: эффективный курс зарегистрирован у 79/89 (88,8%) пациентов группы «А» и у 179/203 (88,2%) группы «Б», p>0,05 (табл. 3).

Были оценены рецидивы туберкулеза в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения. Установлено, что у эффективно леченных пациентов группы «А» было 4/79 (5,1%) пациента с рецидивами, при этом 2 пациента умерли от разных причин, исключая туберкулез, и 2 пациента выбыли из-под наблюдения. У эффективно леченных пациентов группы «Б» рецидивы зарегистрированы у 18/179 (10,1%), при этом умерли 6 пациентов от разных причин, исключая туберкулез, и 3 пациента выбыли из-под наблюдения, p>0,05.

Полученные данные по одинаковой эффективности двух использованных схем лечения сделали возможной оценку экономической эффективности перехода с пятикомпонентной девятимесячной схемы на четырехкомпонентную шестимесячную схему.

Стоимость ПТП для 1 пациента в группе «А» (180 доз) составила 9180 руб., а в группе «Б» (90 доз инъекционный препарат + 270 доз остальные четыре ПТП) – 19170 руб. Также для пациентов группы «Б» были рассчитаны дополнительные расходы: затраты на внутримышечное введение инъекционного препарата в течение 3 месяцев – 15300 руб. (стоимость 1 инъекции – 170 руб. <https://gemotest.ru/>) и 4 консультации врача - отоларинголога – 8800 руб. (стоимость 1 консультации 2200 руб. <https://nmrg.ru/>). Итого для группы «Б» – 43270 руб.

Далее определен коэффициент «затраты/эффективность» (СЕР), который составил на 1% эффективности: для группы «А» – 103,38 руб. (эффективное лечение – 88,8%), для группы «Б» – 490,59 руб. (эффективное лечение – 88,2%).

Таким образом, при сопоставимом по эффективности курсе химиотерапии в группе краткосрочной четырехкомпонентной безинъекционной схемы лечения (группа «А») финансовые затраты на 1% эффективности были в 4,7 раза ниже, чем при стандартной пятикомпонентной схеме лечения (группа «Б»).

Также следует учитывать, что отсутствие внутримышечного введения препаратов положительно воспринимается пациентами и часто повышает их приверженность к лечению. Также, по данным разных авторов, [3,6] инъекционные препараты являются «виновниками» нежелательных явлений в 11,0% – 45,0% случаев и требуют дополнительных финансовых затрат на препараты коррекции.

## Заключение

При одинаковой эффективности лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом легких краткосрочная четырехкомпонентная (безинъекционная) схема является в 4,7 раза менее затратной в сравнении со стандартной пятикомпонентной схемой. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения (по методу посева) составила: 94,4% против 95,1% соответственно, p>0,05; по заживлению деструктивных изменений – 86,6% против 87,7% соответственно, p>0,05; курс химиотерапии расценен как эффективный у 88,8% и 88,2% соответственно, p>0,05. Частота рецидивов в течение двух лет после успешного завершения химиотерапии была 5,1% и 10,1% соответственно, p>0,05.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 46-51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>.
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
3. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.16. – М., 2018. – 41 с. URL:<https://search.rsl.ru/ru/record/01008708323>[Дата обращения 10 октября 2023г.]
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания». URL:<https://minobr.permkrai.ru/dokumenty/40838/>[Дата обращения 30 сентября 2023г.]
5. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 223-234.
6. Sagwa, E. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia / E. Sagwa, B. van Wyk, A.K. Mantel-Teeuwisse, J.P. Musasa, S. Pal // *Southern Med. Review.* – 2012. – Vol. 5. – N. 1. – P. 6-13.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> [Accessed Sep, 29, 2023].
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079> [Accessed Sep, 21, 2023].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4  
Тел.: +7 (495) 681-11-66

**Бурмистрова Ирина Александровна**

Врач-фтизиатр,  
ассистент кафедры фтизиатрии  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-9498-0915

**Ваниев Эдуард Владимирович**

К.м.н, врач-фтизиатр,  
заведующий 2 терапевтическим отделением  
E-mail: [edik\\_vaniev@mail.ru](mailto:edik_vaniev@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-8098-8009

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

Д.м.н., первый заместитель директора  
E-mail: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 46-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51>.
2. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multiple drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 11, pp. 5-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
3. Ivanova D.A. *Nezhelatelnye reaktsii pri lechenii vpervye vyyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyya diagnostika i kupirovaniye. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. 14.01.16, Moscow, 2018, 41 p. Available: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008708323> Accessed October 10, 2023
4. Edict Russia no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics Treatment. (In Russ.) Available: <https://minobr.permkrai.ru/dokumenty/40838/> Accessed September 30, 2023
5. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223-234.
6. Sagwa E., Mantel-Teeuwisse A.K., Ruswa N., Musasa J.P., Pal S., Dhliwayo P., van Wyk B. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia. *Southern Med. Review*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 6-13.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2019 (WHO/CDS/TB/2019.33). Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550529> Accessed September 29, 2023
8. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7). Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550079> Accessed September 21, 2023

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,  
Russian Ministry of Health,  
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473  
Phone: +7 (495) 681-11-66

**Irina A. Burmistrova**

Phthiologist, Assistant of Phthiology Department  
Pirogov Russian National Research Medical University,  
Russian Ministry of Health  
Email: [dr.burmistrova@mail.ru](mailto:dr.burmistrova@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-9498-0915

**Eduard V. Vaniev**

Candidate of Medical Sciences, Phthiologist  
Head of Therapy Department no. 2  
Email: [edik\\_vaniev@mail.ru](mailto:edik_vaniev@mail.ru)  
ORCID: 0000-0002-8098-8009

**Anastasiya G. Samoylova**

Doctor of Medical Sciences, First Deputy Director  
Email: [a.samoilova.nmrc@mail.ru](mailto:a.samoilova.nmrc@mail.ru)  
ORCID: 0000-0001-6596-9777

**Ловачева Ольга Викторовна**

Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник  
E-mail: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-3091-4677

**Васильева Ирина Анатольевна**

Д.м.н., профессор, директор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ  
E-mail: [vasil39@list.ru](mailto:vasil39@list.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

**Olga V. Lovacheva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher  
Email: [olga.lovacheva@yandex.ru](mailto:olga.lovacheva@yandex.ru)  
ORCID: 0000-0002-3091-4677

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
Head of Phthysiology Department, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Russian Ministry of Health  
Email: [vasil39@list.ru](mailto:vasil39@list.ru)  
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 11.09.2023

Submitted as of 11.09.2023