

Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения

А.К. Шакарян^{1,2}, И.В. Митрофанова³, С.В. Шахгильдян^{1,3}

¹ФГАНУ «Научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; Россия, 108819 Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63

Контакты: Армен Каренович Шакарян 90329764@mail.ru

Опоясывающий герпес является проявлением реактивации инфекции после перенесенной ветряной оспы. Одним из вариантов проявлений опоясывающего герпеса является синдром Рамсея Ханта, который развивается при поражении ганглия VII пары черепных нервов. Диагностика синдрома Рамсея Ханта часто основывается на сочетании сыпи в области наружного уха и периферического пареза мимических мышц. В статье приводится описание редкого клинического случая синдрома Рамсея Ханта у ребенка без клинических признаков иммунодефицита, с развитием одностороннего паралича мимической мускулатуры и воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости. Проводилась сочетанная терапия ацикловиром с высокими дозами метилпреднизолона, с хорошим клиническим эффектом. Впервые выявлены отклонения в иммунном статусе (сниженная концентрация маркеров наивных Т-лимфоцитов (TREC)), которые могли быть связаны с развитием опоясывающего герпеса у ребенка.

Ключевые слова: дети, герпес зостер, опоясывающий герпес, синдром Рамсея Ханта, неврит лицевого нерва

Для цитирования: Шакарян А.К., Митрофанова И.В., Шахгильдян С.В. Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):55–60. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60.

Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach

A.K. Shakaryan^{1,2}, I.V. Mitrofanova³, S.V. Shakhgildyan^{1,3}

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; Build. 1, Home Ownership 8, Pos. Instituta Poliomiellita, Moskovskiy Settlement, 108819 Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Infection Disease Hospital № 1; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Armen Karenovich Shakaryan 90329764@mail.ru

Herpes zoster is a manifestation of the reactivation of an infection after chickenpox. One of the manifestations of herpes zoster is Ramsey Hunt syndrome, which develops when the ganglion of the VII pair of cranial nerves is involved in process. Diagnosis of Ramsey Hunt syndrome is often based on a combination of a rash in the outer ear and peripheral paresis of the facial muscles. The article describes a rare clinical case of herpes zoster in a child without clinical signs of immunodeficiency, with the development of unilateral paralysis of the facial muscles, pleocytosis in the cerebrospinal fluid. Therapy was performed with a combination of acyclovir and high doses of methylprednisolone with a good clinical effect. It is first mentioning of deviations in the immune status (decreased concentration of the number of markers of naive T-lymphocytes (TREC)) were revealed, which could be associated with the development of herpes zoster in a child.

Key words: infants, herpes zoster, varicella zoster virus, Ramsey Hunt syndrome, facial nerve palsy

For citation: Shakaryan A.K., Mitrofanova I.V., Shakhgildyan S.V. Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(4):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60.

Вirus *Varicella zoster* (VZV) распространен повсеместно и является одним из наиболее высококонтагиозных возбудителей инфекционных болезней у человека. Первый контакт с VZV у большинства людей приводит к развитию ветряной оспы, проявляющейся лихорадкой и нарастающей везикулезной сыпью и в большинстве случаев заканчивающейся выздоровлением в течение 2–3 нед. Наиболее часто встречающиеся неврологические осложнения возникают во время острой фазы болезни либо в течение первых 3 нед после нее и представлены мозжечковой атаксией, менингитами, церебеллитами, миелитами и полинейропатиями [1, 2]. Поражения нервной системы связаны как с прямым повреждающим действием вируса, так и со следствием поражения сосудов, в том числе *vasa vasorum* и *vasa nervorum* [3]. После острой инфекции вырабатывается иммунитет, при этом вирус сохраняется в организме, персистируя в нервных ганглиях [4]. Реактивация вируса чаще возникает у взрослых и может быть вызвана множеством причин, среди которых тяжелые инфекционные или соматические заболевания, иммуносупрессивное состояние, переохлаждение, длительный стресс [5]. Развивается клиническая картина опоясывающего герпеса (ОГ) — поражение кожи в пределах дерматома с появлением типичных везикул, которым предшествуют чувствительные нарушения. В процесс могут вовлекаться краниальные (V, VII, VIII пары) и периферические нервы туловища и конечностей. Неврит лицевого нерва, вызванный воспалением коленчатого ганглия и сопровождающийся везикулезными высыпаниями в наружном слуховом проходе и ушной раковине («ушная форма», или *herpes zoster oticus*), ротовой полости, был описан James Ramsay Hunt в 1907 г. [6]. По данным ряда авторов, реактивация вируса возможна не только в коленчатом ганглии, но и в спиральном, вестибулярном [7–9], что обуславливает нейросенсорную тугоухость и вестибулярные нарушения у некоторых пациентов. Изменения на аудиограмме при этом характерны не для всех пациентов [10, 11]. В настоящий момент наиболее актуальным вопросом, касающимся синдрома Рамсея Ханта, является разработка лечебно-диагностического алгоритма. Группы больных для такого исследования должны включать всех пациентов с нейропатией/невритом лицевого нерва, так как, по данным единственного проспективного исследования, в 14 % случаев высыпания появились только после нарушения функции лицевого нерва [12]. У некоторых пациентов с невритом лицевого нерва без сыпи было обнаружено 4-кратное повышение уровня антител к VZV при исследовании методом парных сывороток. При отсутствии адекватной терапии, включающей этиотропную, заболевание склонно к затяжному течению с длительным неврологическим дефицитом [13, 14]. При этом терапия у детей не имеет общепринятого алгоритма. В немногочисленных публикациях клинических случаев авторы исполь-

зуют терапию ацикловиром, кортикостероидами или их комбинации [2, 14–16].

Развитие ОГ с неврологическими проявлениями в детском возрасте встречается крайне редко [2, 14, 17], при этом исследования показали, что заболевание может манифестировать у детей 2 лет и моложе [15, 17], а наличие иммунодефицитных состояний не обязательно. Приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с тяжелой формой синдрома Рамсея Ханта.

Клинический случай

Пациентка 10 лет поступила в наш стационар в июне 2018 г. с жалобами на боль в правом ухе, асимметрию лица, сухость правого глаза.

Из анамнеза жизни уточнено, что девочка от 1-й беременности, срочных родов, раннее развитие без особенностей, перенесла аппендэктомию и сотрясение головного мозга в 2013 г. Вакцинирована согласно национальному календарю, от ветряной оспы не привита. Ветряную оспу перенесла в 2012 г. (в 4 года), заболевание протекало в типичной форме. Признаки острого респираторного заболевания, факты переохлаждения или тяжелых заболеваний за 3 нед до поступления не отмечались.

Анамнез заболевания: заболела за 5 дней до поступления в стационар, с повышения температуры тела в течение 1 сут, общей слабости, боли в правом ухе. Получала ушные капли, без эффекта. На следующий день отмечались тошнота, рвота, родители заметили выраженную асимметрию лица, ребенок был госпитализирован.

При поступлении состояние средней тяжести, субфебрильная лихорадка. Головную боль отрицает. На коже правой ушной раковины и наружного слухового прохода единичные везикулы на гиперемизированном и отечном фоне, часть из них под корочками (рис. 1). При осмотре носоглотки энантемы нет, регионарные лимфатические узлы не увеличены, изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем нет. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных знаков нет. Со стороны черепных нервов: в покое легкая асимметрия глазных щелей $D \geq S$, при движении — асимметрия за счет снижения объема активных движений в правой половине лица (сглаженность складок лба, отсутствие движений брови, нахмуривания спинки носа, сглаженность правой носогубной складки, лагофтальм справа 4 мм). Совокупная оценка по шкале House—Brackmann — V степень (см. рис. 1). Нарушения вкусовой чувствительности нет. Сухость во рту не отмечает. Слух не нарушен. Нистагма нет. Двигательно-рефлекторная сфера в конечностях и туловище не изменена. Атаксии, тремора конечностей нет, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При осмотре отоларинголога изменений со стороны барабанных перепонок нет.

При рутинном лабораторном обследовании значимых отклонений не выявлено: в анализе крови уровень лейкоцитов был нормальным, лейкоцитарная формула не изменена; в биохимическом анализе крови нормальные

показатели уровня белка крови, креатинина, мочевины, печеночных ферментов и С-реактивного белка. Исследования на вирус иммунодефицита человека, сифилис, вирусные гепатиты — отрицательные. Общий уровень гамма-глобулинов, а также уровни иммуноглобулинов А, М, G были в пределах возрастной нормы.

Проведено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (14-й день от начала неврологической симптоматики), выявлен лимфоцитарный плеоцитоз (39 кл/мкл, 99 % лимфоцитов) с нормальным содержанием белка, глюкозы, лактата и хлоридов. Бактериологическое и бактериоскопическое исследования с отрицательным результатом.

При иммунохимическом исследовании крови и ЦСЖ выявлены маркеры реактивации инфекции, вызванной VZV, в том числе в интратекальном пространстве (табл. 1). Исследование ЦСЖ методом полимеразной

цепной реакции на цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа не выявило наличия этих антигенов.

Манифестация синдрома Рамсея Ханта у ребенка диктовала необходимость исследования на предмет первичного клеточного иммунодефицита. Исследование количества маркеров наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов в периферической крови пациентки было проведено описанным ранее способом [18]. В результатах исследования обращало на себя внимание снижение концентрации TREC; концентрация KREC была в пределах возрастной нормы (табл. 2). Следующим шагом должно было быть исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, но вследствие финансовых и регуляторных ограничений исследование не было проведено.

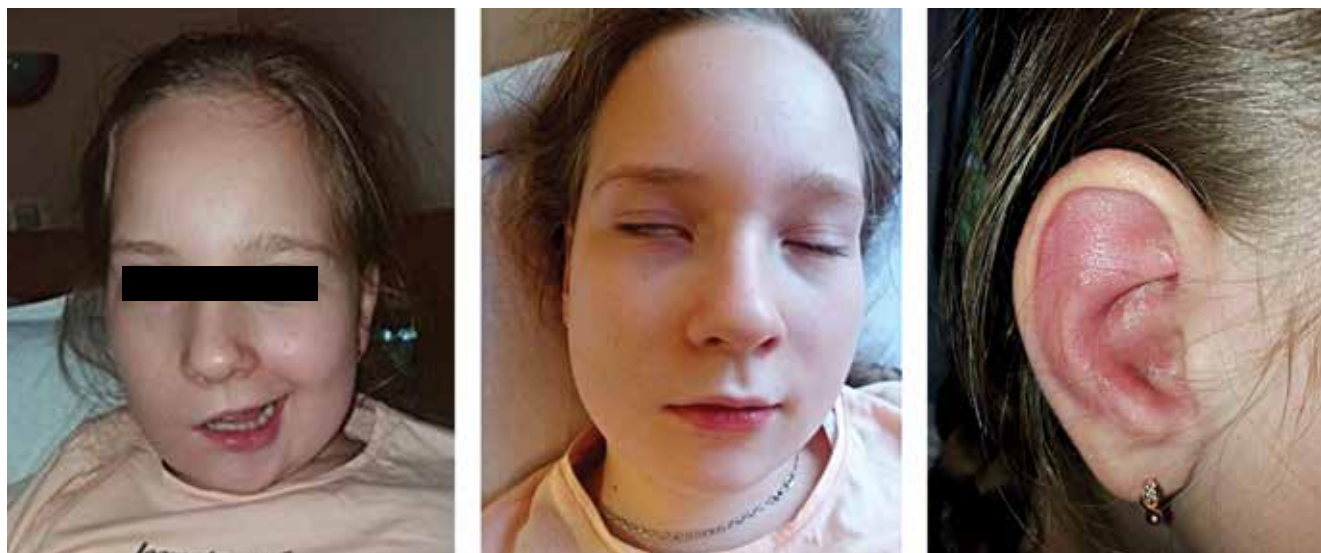


Рис. 1. Пациентка, 10 лет, с синдромом Рамсея Ханта при поступлении. Парез мимической мускулатуры справа, лагофthalm (по шкале House—Brackmann — V степень). Гиперемия и везикулы ушной раковины и наружного слухового прохода правого уха

Fig. 1. Patient 10 y. o. with Ramsay Hunt syndrome on admission. Right facial nerve palsy, lagophthalm (House—Brackmann scale grade V). Hyperemia and vesicles of the auricle and external auditory canal of the right ear

Таблица 1. Иммунохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости на 17-й и 39-й день болезни

Table 1. Immunochemical study of blood and cerebrospinal fluid on the 17th and 39th days from the onset

Материал исследования Study material	День болезни Day from onset	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus		Вирус Varicella Zoster Varicella Zoster virus	
		IgM I + II	IgG I/II	IgM	IgG
Цереброспинальная жидкость Cerebrospinal fluid	17	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative
Кровь Blood	17	Отрицательно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative
	39	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Положительно Negative	Положительно Negative

Таблица 2. Количество маркеров наивных T-(TREC) и B-(KREC) лимфоцитов в периферической крови

Table 2. The number of markers of naive T-(TREC) and B-(KREC) lymphocytes in the peripheral blood

Маркер Marker	Результат Value	Референсный интервал Reference value
TREC	$9,46 \times 10^2$	$7,3 \times 10^3 - 7,9 \times 10^4$
KREC	$2,83 \times 10^3$	$1,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^5$

Была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, не выявившая изменений вещества, отсутствовали изменения в проекции правого слухового, тройничного и лицевого нерва. При проведении магнитно-резонансной ангиографии выявлены изменения в виде отсутствия кровотока по левому латеральному синусу и яремной вене, которые были расценены как преморбидные изменения, не имеющие клинического значения в контексте настоящего заболевания. При электроэнцефалографическом исследовании отклонений не выявлено.

Электронейромиографическое исследование проведено на 23-й день от начала паралича по стандартной методике: исследованы *mm. orbicularis oris sin. et dex, nn. facialis dex. et sin.* При исследовании правого лицевого нерва выявлено снижение амплитуды М-волны до 0,12 мВ ($N > 2$), увеличение ее длительности до 5,5 мс, при нормальных параметрах терминальной латентности, что свидетельствовало о поражении нерва по демиелинизирующему типу. Пациентке проведены аудиограмма, консультация сурдолога, данных, указывающих на снижение слуха, не получено.

Проводимая терапия включала ацикловир из расчета 50 мг/кг/сут *per os* в течение 7 сут, метилпреднизолон внутривенно капельно с 3-го дня госпитализации по схеме: 400 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й и 3-й день, 100 мг в 4-й день;

липовую кислоту с 10-го дня, никотиновую кислоту с 10-го дня. Медикаментозная терапия была дополнена курсами физиотерапевтических процедур (ультравысокочастотная терапия на правую околоушную область N10) и лечебной гимнастики, массажем лица и воротниковой зоны.

На фоне терапии уже к 4-му дню госпитализации наметилась положительная динамика в виде нарастания объема активных движений мимической мускулатуры справа, к 6-му дню госпитализации появились движения во всех группах мышц правой половины лица. При контрольном осмотре отоларинголога на 21-й день болезни изменений в слуховом проходе не выявлялось. С 22-го дня болезни терапия дополнена сеансами гипербарической оксигенации (N6). На 35-й день от госпитализации отмечалась существенная положительная динамика в виде уменьшения асимметрии лица, увеличения объема активных движений правой щеки и брови, правая носогубная складка контурировалась отчетливее, отсутствовал лагофтальм. Сохранялась умеренная асимметрия глазных щелей в покое $D \geq S$, при мимике — умеренный перекос рта влево. По шкале оценки функции лицевой мускулатуры House—Brackmann — II степень. Девочка выписана домой. При катамнестическом осмотре через год сохранялись умеренные явления пареза мимической мускулатуры с оценкой по шкале House — Brackmann в I степень (рис. 2). В течение последующих 18 мес рецидивов ОГ не было.

При ОГ наиболее часто поражаются нервы туловища и конечностей, развитие заболевания с вовлечением краниальных нервов наблюдается в единичных случаях и нередко представляет собой сложную диагностическую задачу в клинической практике.

При синдроме Рамсея Ханта клиническая картина поражения лицевого нерва может опережать появление кожных изменений, элементы могут располагаться



Рис. 2. Та же пациентка, резидуальный период. Парез мимической мускулатуры справа, по шкале Хауса—Бракмана — I степень

Fig. 2. Same patient, residual period. Facial nerve palsy on the right, House—Brackman scale grade I

на слизистой оболочке ротовой полости. В алгоритм дифференциальной диагностики невритов лицевых нервов у детей любого возраста должны включаться осмотры отоларинголога, невролога, инфекциониста с проведением всего комплекса диагностических мероприятий, включающих серологическое, вирусологическое исследование для исключения участия вирусов семейства герпесов или бактериальных агентов в генезе заболевания. Исследование ЦСЖ у нашей пациентки подтвердило, что ОГ — это не только «локальная инфекция», а заболевание с вовлечением мозговых оболочек, что диктует необходимость формирования правильного подхода к данному состоянию у врачей разных специальностей. Наиболее часто рутинная оценка иммунологического статуса базируется на исследовании общего уровня иммуноглобулинов и их субклассов, а также на оценке общего количества лимфоцитов. У нашей пациентки такая тактика не выявила отклонений. Проведенное дополнительное исследование клеточного иммунитета у нее показало

T-клеточную лимфопению, являющуюся признаком иммунодефицитного состояния [19]. По нашему мнению, такие исследования могут стать дополнительным инструментом для выявления скрытого иммунодефицита у детей и взрослых.

Несвоевременность постановки диагноза, в том числе этиологического, приводит к задержке лечения. В качестве терапевтической тактики нами была выбрана схема, сочетающая применение ацикловира в течение 7 дней и высоких доз гормонов с хорошим клиническим эффектом. У ребенка с тяжелой формой поражения лицевого нерва уже к 3-й неделе болезни наблюдалось существенное улучшение двигательной активности пораженных мимических мышечных групп.

Приведенный случай является примером междисциплинарного подхода к диагностике и призван обратить внимание неврологов и иммунологов на возможность развития этого заболевания, а также инициировать поиск возможных иммунологических предикторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003;326(7392):748–50. DOI: 10.1136/bmj.326.7392.748.
- Ferreira H., Dias A., Lopes A. Acute peripheral facial palsy after chickenpox: a rare association. *Case Rep Pediatr* 2014;ID-754390;1–3. DOI: 10.1155/2014/754390.
- Nagel M.A., Jones D., Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2017;308:112–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.014.
- Herpes Zoster. *Monographs in Virology*. Eds.: Gross G., Doerr H.W. Vol. 26. Basel, Karger, 2006. Pp. 47–57. DOI: 10.1159/000096254.
- Gilden D.H., Mahalingam R., Dueland A.N. et al. Herpes zoster: pathogenesis and latency. *Prog Med Virol* 1992;39:19–75.
- Hunt J.R. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complication. *Jf Nerv Mental Disease* 1907;34:73–96.
- Furuta Y., Takasu T., Suzuki S. et al. Detection of latent varicella-zoster virus infection in human vestibular and spiral ganglia. *J Med Virol* 1997;51(3):214–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(199703)51:3<214::aid-jmv12>3.0.co;2-k.
- Walther L.E., Prosky K., Walther A. et al. Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis. *Laryngorhinootologie* 2004;83(6):355–62. DOI: 10.1055/s-2004-814105.
- Robillard R.B., Hilsinger R.L.Jr., Adour K.K. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95(3):292–7. DOI: 10.1177/01945998860953P105.
- Jinsei J., Jin K., Samyung C. et al. The audiologic assessment in Ramsay Hunt syndrome. *Korean J Aud* 2007;11(2):95–100.
- Psillas G., Constantinidis J., Vital V. et al. Hunt syndrome: Clinical analysis of 15 cases. *Aristotle Uni Med J* 2008;35(3):43–9.
- Sweeney C.J., Gilden D.H. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(2):149–54. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.149.
- Devriese P.P., Moesker W.H. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13(4):289–98. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb01134.x.
- Hanalioglu D., Özsurekci Y., Büyükcım A. et al. Acute peripheral facial paralysis following varicella infection: An uncommon complication. *Türk J Pediatr* 2018;60(1):99–101. DOI: 10.24953/turkjped.2018.01.016.
- Muñoz-Sellart M., García-Vidal C., Martínez-Yelamos S. et al. Peripheral facial palsy after varicella. Report of two cases and review of the literature. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28(8):504–8. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.09.009.
- Bozzola E., Tozzi A.E., Bozzola M. et al. Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature. *Vaccine* 2012;30(39):5785–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.057.
- Шишов А.С., Шакарян А.К., Белялетдинова И.Х. и др. Особенности клинически опоясывающего герпеса у грудных детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(7–2): 67–73. [Shishov A.S., Shakaryan A.K., Belyaletdinova I.Kh., Mitrofanova I.V. Features of clinical picture of herpes zoster in infants. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2019;119(7–2):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907267.
- Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Медицинская иммунология* 2015;17(5):467–78. [Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TREC's and KREC's in whole blood and in dried blood spots. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015;17(5):467–78. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
- Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M. et al. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis. *Front Immunol* 2020;3(11):320–9. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00320.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Шишову А.С. за важные критические замечания к статье, врачу-иммунологу Корсунскому И.А. и биологу Гордуковой М.А. за выполненные иммунологические исследования.
Acknowledgments. The authors are grateful to Shishov A.S. for important critical remarks to the article, immunologist Korsunsky I.A. and biologist Gordukova M.A. for the performed immunological studies.

Вклад авторов

А.К. Шакарян: дизайн статьи, написание рукописи, клиническое обследование;
И.В. Митрофанова: проверка интеллектуального наполнения статьи, клиническое обследование, редактирование текста статьи;
С.В. Шахгильдян: клиническое обследование, проведение электрофизиологического исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.K. Shakaryan: article's conception, article writing a manuscript, clinical examination;
I.V. Mitrophanova: verification of critically important intellectual content, clinical examination, editing of the article;
S.V. Shakhgildyan: clinical examination, providing electrophysiological investigations, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Шакарян / A.K. Shakaryan: <https://orcid.org/0000-0003-3417-3631>
И.В. Митрофанова / I.V. Mitrophanova: <https://orcid.org/0000-0002-8788-1060>
С.В. Шахгильдян / S.V. Shakhgildyan: <https://orcid.org/0000-0003-4717-0931>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 05.11.2021. **Принята к публикации:** 06.12.2021.

Article submitted: 05.11.2021. **Accepted for publication:** 06.12.2021.