



# Обзор литературы

Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 2  
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 2

Обзор литературы  
УДК 616.24-008.41  
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-15>

## СИНДРОМ КАШЛЯ (ЛЕКЦИЯ)

Вячеслав Анатольевич Добрых<sup>1✉</sup>, Татьяна Петровна Мамровская<sup>2</sup>, Ольга Александровна Дьяченко<sup>3</sup>, Ирина Владимировна Уварова<sup>4</sup>, Татьяна Климентьевна Тен<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

<sup>1✉</sup>[sdobrykh@yandex.ru](mailto:sdobrykh@yandex.ru)

<sup>2</sup>[tmamrovskaya@yandex.ru](mailto:tmamrovskaya@yandex.ru)

<sup>3</sup>[medical89@mail.ru](mailto:medical89@mail.ru)

<sup>4</sup>[irina.salnickowa2012@yandex.ru](mailto:irina.salnickowa2012@yandex.ru)

<sup>5</sup>[tetaki2012@yandex.ru](mailto:tetaki2012@yandex.ru)

**Аннотация.** Синдром кашля – одно из основных клинических проявлений патологии респираторной системы, в меньшей степени присущее также заболеваниям сердца, ЛОР-органов, ГЭРБ, психическим расстройствам, осложнениям лекарственной терапии. Причины острого, подострого и хронического кашля многочисленны, не всегда очевидны и для своего распознавания требуют соответствующих знаний, углубленного клинического анализа и привлечения ряда средств лабораторной и инструментальной диагностики. Лечение кашлевого синдрома должно проводиться дифференцированно с учетом патогенетических и этиологических факторов, в ряде случаев симптоматическими средствами.

**Ключевые слова:** кашлевой синдром, причины кашля, клиническая диагностика кашля, противокашлевые препараты

**Для цитирования:** Синдром кашля (лекция) / В.А. Добрых, Т.П. Мамровская, О.А. Дьяченко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 86-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-15>.

## COUGH SYNDROME (LECTURE)

Vyacheslav A. Dobrykh<sup>1</sup>, Tatyana P. Mamrovskaya<sup>2</sup>, Olga A. Dyachenko<sup>3</sup>, Irina V. Uvarova<sup>4</sup>, Tatyana K. Ten<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

<sup>1✉</sup>[sdobrykh@yandex.ru](mailto:sdobrykh@yandex.ru)

<sup>2</sup>[tmamrovskaya@yandex.ru](mailto:tmamrovskaya@yandex.ru)

<sup>3</sup>[medical89@mail.ru](mailto:medical89@mail.ru)

<sup>4</sup>[irina.salnickowa2012@yandex.ru](mailto:irina.salnickowa2012@yandex.ru)

<sup>5</sup>[tetaki2012@yandex.ru](mailto:tetaki2012@yandex.ru)

**Abstract.** Cough syndrome is one of the main clinical manifestations of the pathology of the respiratory system, to a lesser extent also inherent in diseases of the heart, ENT organs, GERD, mental disorders, and complications of drug therapy. The causes of acute, sub-acute and chronic cough are numerous, not always obvious, and require appropriate knowledge, in-depth clinical analysis and the involvement of a number of laboratory and instrumental diagnostic tools for their recognition. Treatment of cough syndrome should be carried out differentially, taking into account pathogenic and etiological factors, in some cases, symptomatic means.



**Keywords:** cough syndrome, causes of cough, clinical diagnosis of cough, antitussive drugs

**For citation:** Cough syndrome (lecture) / V.A. Dobrykh, T.P. Mamrovskaya, O.A. Dyachenko, et al. // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 2. – P. 86-91. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-15>.

Острый, подострый и хронический кашель – это проявление характерной рефлекторной реакции на раздражение специальных кашлевых рецепторов. Среди них выделяют собственно ирритантные, расположенные в стенках глотки, носа, гортани, трахеи и бронхов, непосредственно контактирующие с внешней средой. Атипичным считается расположение ирритантных рецепторов в наружном слуховом проходе и среднем ухе, околоносовых пазухах, диафрагме, плевре, перикарде и желудке. Данная группа рецепторов реагирует главным образом на термическую и механическую стимуляцию [1]. В последние годы доказано существование 2 подтипов особых С-рецепторов, которых назвали ноцицепторами, и выявили их присутствие в слизистой воздухоносных путей, количественно убывающее по мере разветвления бронхиального дерева, а также вторую группу рецепторов, связанных с нижними грудными нервными ганглиями и локализующихся в легочной ткани и артериолах бронхов. С-рецепторы возбуждаются химическими раздражителями: медиаторами инфекционного или аллергического воспаления, изменением рН и газовыми примесями в ингалированном воздухе [2]. Сила кашля во многом связана с плотностью ирритантных рецепторов, которая максимальна в области гортани и трахеи, постепенно снижается параллельно уменьшению диаметра дыхательных путей до полного исчезновения рецепторов в мелких бронхах и бронхиолах. Поэтому при поражении дистальных дыхательных путей кашель, как правило, небольшой или вообще отсутствует.

Удаление содержимого дыхательных путей при кашле путем образования его частиц имеет ряд характерных физико-механических особенностей. В отличие от естественного транспорта вязкоупругой жидкости (трахеобронхиального секрета) в режиме течения его перемещение путем формирования дискретных фрагментов было названо диспергационным транспортом (В.А. Добрых). Продуктивность (эффективность) кашля зависит от скоростных характеристик воздушного потока и физических свойств содержимого дыхательных путей [3].

Частота и интенсивность кашля оцениваются путем использования визуально-аналоговых шкал с балльной оценкой выраженности этих показателей. Разработан также ряд устройств, объективно фиксирующих объемные и скоростные характеристики кашлевого воздушного потока, соответствующие электромиографические импульсы от диафрагмы, акустический спектр кашлевых толчков. Чувствительность кашлевых рецепторов оценивается путем ингаляции провоцирующих кашель агентов (например, ингаляции капсаicina (экстракта красного перца). Аfferентные нейрональные сигналы передаются через аксоны

блуждающего нерва в ствол мозга по крайней мере двумя различными биохимическими путями, а корковые влияния модулируют кашлевой рефлекс. Установлено, что у женщин кашлевой порог ниже, чем у мужчин, так как у них большая площадь соматосенсорной коры связана с кашлем что, возможно, объясняет большую распространенность кашля в популяции женщин [4].

Помимо деления на продуктивный и непродуктивный кашель (с выделением или без выделения мокроты) по клиническому течению различают 3 основные разновидности данного синдрома [5].

1. Острый кашель продолжительностью до 3 недель, наблюдаемый при ОРЗ, пневмонии, ТЭЛА, пневмотораксе, обострении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Его клинической разновидностью является внезапно возникающий кашель (при попадании в дыхательные пути инородного тела, возникновении эпизода тромбоза ветвей легочной артерии (как правило, у пожилых пациентов), реже в момент прорыва острого абсцесса легкого. Особенно опасными и требующими немедленной верификации являются клинические ситуации сочетания острого кашля с кровохарканьем, сильной болью в груди, одышкой, высокой лихорадкой.

2. Затянувшийся подострый кашель (продолжительностью 3-8 недель) при отсутствии изменений на рентгенограмме легких чаще всего является по своей природе постинфекционным, связанным со свойствами отдельных возбудителей (микоплазм, хламидофил, палочки коклюша) или с присутствием воспаления носоглотки. В этот период может сформироваться локальная ларингеальная нейропатия, которая является предвестницей и причиной синдрома хронического кашля. Затянувшееся подострое течение кашля определяется несколькими возможными патогенетическими механизмами, среди которых часто встречается гиперчувствительность дыхательных путей, постназальный затек вследствие поствирусного воспаления и гиперсекреции, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), как правило, осложняющий упорный кашель. При этом закономерно формируется порочный круг: кашель – ирритация дыхательных путей, их ремоделирование, появление гиперчувствительности – кашель. В диагностике и прогнозировании благоприятного развития заболевания важное клиническое значение имеет наличие положительной клинической тенденции течения кашля, серологическое выявление микоплазменной инфекции или коклюша.

В лечении постинфекционного кашля в связи с трудностями определения этиологического инфекционного фактора эмпирически следует использовать «перекрывающие» возможных возбудителей антибиотиков макролидного ряда или ко-тримоксазол.



Отсутствие положительного эффекта может свидетельствовать о вероятной вирусной (коронавирусной) инфекции.

Одновременно с этим в подобной ситуации с патогенетической точки зрения разумно использовать антигистаминные препараты, М-холиноблокаторы, системные и топические глюкокортикоиды. Противокашлевые препараты, как правило, малоэффективны.

3. Синдром хронического кашля можно диагностировать, когда его продолжительность превышает 8 недель.

Наиболее частыми причинами хронического кашля являются хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма и эозинофильный бронхит, болезни верхних дыхательных путей, в том числе, «немой» риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Более редкими причинами являются коклюш, трахеобронхиальная дискинезия, пороки развития и интерстициальные болезни легких, бронхоэктазы, инородные тела, побочные эффекты приема ингибиторов АПФ, психогенные факторы, респираторный оксалоз. Одной из малоизвестных причин длительного кашля у женщин является нередко наблюдаемый у них дефицит железа [6].

Большинство взрослых пациентов с хроническим кашлем жалуются на высокую чувствительность к вдыханию раздражителей окружающей среды, таких как духи, отбеливатели и холодный воздух, что приводит к ощущению першения/раздражения в горле и позывам к кашлю – особенностям, указывающим на повышенную чувствительность нейронных путей, опосредующих кашель. Существует уникальная эпидемиология: две трети пациентов составляют женщины, а пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Эти наблюдения привели к концепции синдрома кашлевой гиперчувствительности в качестве диагноза. Показано, что большинство пациентов с хроническим кашлем имеют признаки гиперчувствительности кашлевого рефлекса, реагируя на воздействие низких уровней термической, химической или механической стимуляции. Были выявлены как центральные, так и периферические механизмы гиперчувствительности кашлевого рефлекса. Предполагается, что в основе гиперчувствительности к кашлю лежит нейропатический процесс, и эта точка зрения подтверждается развитием кашля при некоторых формах наследственной соматосенсорной нейропатии [7].

При установлении причин непонятного хронического кашля требуется последовательно исключить следующие, исходя из частоты встречаемости [5, 8].

**1. Хронический бронхит и ХОБЛ.** Следует помнить, что для этих заболеваний обязательно присутствие длительно действующего внешнего «раздражающего» фактора: табачный и иной дым, хроническая бактериальная инфекция (бронхоэктазы), механическое травмирование слизистой при кашле не брон-

хитического происхождения, физическое (сухость и некомфортная температура вдыхаемого воздуха), химическое воздействие раздражителей вдыхаемого воздуха на слизистую бронхов (не всегда явное).

**2. Бронхиальная астма** (кашлевой вариант) с сопутствующими признаками гиперчувствительности бронхов или их отсутствием (эозинофильный бронхит). Для этой причины хронического кашля типичны относительно молодой возраст пациентов, эозинофилия мокроты, атопическая конституция, неэффективность бронходилататоров, нормальные показатели ФВД, частое сочетание с ГЭРБ, эффект применения глюкокортикоидов.

**3. Кашель при рефлюксной болезни**, в том числе и при некислотном (желчном) рефлюксе, может быть единственным симптомом заболевания, хотя часто сочетается с изжогой и отрыжкой. Характерно его появление после еды (постпрандиальный кашель), при смехе, разговоре, после употребления некоторых продуктов (острых, кислых), в горизонтальном положении. Как правило, такой кашель исчезает после 3 месяцев лечения ингибиторами протонной помпы. Особым вариантом «рефлюксного» кашля является фаринголарингеальный рефлюкс (ФЛР), для которого характерно отсутствие «пищеводных» жалоб и поражения слизистой пищевода, возникновение при вертикальном положении тела, признаки патологии глотки и гортани, слабый эффект антирефлюксной терапии.

**4. Патология носоглотки**, как причина кашля, довольно разнообразна. Можно упомянуть аллергический ринит, при котором отмечается связь кашля с конкретным аллергеном, и сезонный характер заболевания, полипоз носа, все варианты синуситов, болезни глотки – (фарингит, тонзиллит, гипертрофия миндалин, язычка, мягкого неба), рак гортани. При этом часто наблюдается симптоматика постназального затека, когда в полости рта скапливается слизь, стекающая в глотку и гортань через задние носовые ходы, что отмечается при всех синуситах кроме фронтита.

**5. Побочное влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ)**, при действии которых происходит накопление брадикинина в слизистой бронхов и стимуляция кашлевых рецепторов. В этой ситуации часто происходит формирование и усугубление симптоматики ГЭРБ. Отмена ИАПФ приводит к прекращению кашля в широком временном диапазоне – 1-4 недели. При нежелательности отмены препаратов, содержащих ИАПФ, кашель может быть ослаблен приемом теофиллина, амлодипина, нифедипина.

Среди указанных причин к наиболее часто встречающейся «кашлевой триаде» относятся: кашлевой вариант бронхиальной астмы, группа воспалительных процессов верхних дыхательных путей, гастроэзофагеальный рефлюкс.

**Некоторые осложнения кашля** опасны и подтверждают распространенную точку зрения, что кашель в большинстве случаев – враг, с которым нужно активно бороться:



- **реактивный бронхит** – следствие длительной механической травматизации слизистой при кашле любого происхождения;
- **пневмоторакс;**
- **миалгия, радикулопатия, перелом ребер;**
- **кровохарканье;**
- **диафрагмальная грыжа;**
- **гематомы разной локализации;**
- **инсульт** (в том числе вследствие перемещения в сосудистом русле имеющихся там тромбов);
- **бетолепсия** – потеря сознания на высоте кашля;
- **аритмии сердца;**
- **недержание мочи и даже кала;**
- **кашлевая смерть.**

**Обследование при кашле** (от простого к сложному):

- субъективные методы (использование визуально-аналоговой шкалы, специальных вопросников);
- передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, отоскопия;
- рентгенография грудной клетки и пазух носа;
- спирометрия с проведением бронходилатационного теста;
- фиброгастроуденоскопия и фибробронхоскопия.

При необходимости скарификационные аллерго-пробы, лабораторные методы диагностики атопии, либо провокационные пробы с метахолином, гипертоническим раствором NaCl, капсаином.

К специальным методам исследования при кашле можно отнести видеоларингоскопию во время кашля, способную выявить скрытую дискинезию и врожденную патологию гортани.

При подозрении на возможность клинически неясного бронхитического синдрома в настоящее время возможна его точная диагностика путем цитологического анализа образцов базального трахеобронхиального секрета (ТБС), полученных с использованием разработанной нами (В.А. Добрых, Т.П. Мамровская) оригинальной технологии и устройства «фарингеальной ловушки». Устройство для получения базального трахеобронхиального секрета состоит из пружинной рукоятки и двух съемных медицинских шпателей однократного применения, изготовлено из пластмассы методом 3D печати. Съемный верхний шпатель представляет собой поверхность для сбора трахеобронхиального содержимого в чистом виде, а съемный нижний шпатель играет роль защитного экрана и фиксирует корень языка в процессе проведения исследования. Для сбора ТБС исследователь помещает устройство в полость рта пациента, который по команде совершает кашлевые толчки [9].

В дифференциально-диагностической тактике может быть полезной также временная отмена «подозрительных» лекарств, определенная последовательность исключения наиболее часто ассоциированных с кашлем заболеваний (бронхиальной астмы,

ГЭР, хронического риносинусита, психогенного кашля), целенаправленное пробное лечение этих заболеваний [10].

В период пандемии COVID-19 исследование и дифференциальная диагностика кашля приобрели особое значение с учетом потенциальной эпидемической опасности кашляющего пациента. Предприняты попытки разработки новых методов неинвазивной дистанционной диагностики кашля. Ученые Эссекского университета, опираясь на выявленные различия частотного спектра кашля при разных заболеваниях, в том числе при коронавирусной инфекции, предложили алгоритм и мультиплатформенное веб-приложение быстрого первичного скрининга COVID-19 на основе акустического анализа кашля. Для создания алгоритма использовалась искусственная нейронная сеть, с помощью которой обработаны клинические данные более 8 000 пациентов. Авторы сообщают о чувствительности и специфичности метода более 90 % для выявления COVID-19 [11].

#### **Лечение хронического непродуктивного кашля:**

- противовоспалительные средства (стероидные и нестероидные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- антигистаминовые препараты.

Противокашлевые средства (наркотические (декстраторфан, коделак, морфин), ненаркотические (ренгалин (комплексный препарат), с осторожностью – местные анестетики (лидокаин)). Как дополнительные средства могут быть использованы транквилизаторы, amitriptилин, антиспастический препарат баклофен, а также габапентин, прегабалин и низкие дозы морфина [7].

#### **Лечение продуктивного кашля**

Мукоактивные препараты, сочетающие в себе мукорегулирующее, кинетическое, литическое, отхаркивающее действия, следует применять непродолжительное время, комбинируя их с бронхолитиками, топическими и системными глюкокортикоидами.

Следует иметь в виду, что находящиеся в свободной продаже в аптеках препараты мукоактивного действия растительного происхождения обладают практически непрогнозируемым эффектом.

В ингаляционной форме следует применять только специально созданные для этого мукоактивные средства.

Наиболее распространенные и эффективные мукоактивные препараты: бромгексин, обладающий противокашлевым и бронхолитическим эффектами, амброксол, выпускаемый в разных, в том числе и ретардных формах, карбоцистеин, обладающий комплексным мукоактивным и противовоспалительным действием. Ацетилцистеин – весьма эффективный и удобный препарат, обладающий универсальным комплексным действием, хорошей переносимостью больших доз. В форме флуимуцил-антибиотика обладает дополнительной высокой антибактериальной активностью.



Комбинированные противокашлевые препараты включают в себя вещества центрального действия, прямо подавляющие возбудимость кашлевого центра, к которым относится кодеин, другие опиоиды, декстрометорфан, бутамират. В особых случаях кашель можно ослабить назначением препаратов седативного, анксиолитического действия и даже алкоголем [12, 10].

**Ошибки при ведении больных с кашлем:** игнорирование возможности нескольких причин кашля, действующих одновременно. Ожидание быстрого эффекта от лечения ГЭР и отмены ингибиторов АПФ. Применение мукоактивных препаратов при непродуктивном кашле.

#### Список источников

1. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // РМЖ. – 2010. – № 18. – С. 1145-1149.
2. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 10. – С. 552-557.
3. Деягин В.М. Кашель, тактика врача и выбор препарата // РМЖ. – 2008. – № 3. – С. 129-132.
4. Добрых В.А., Богатков Н.Д., Кортелев В.В. и соавт. Дисперсионный транспорт бронхоальвеолярного содержимого и его клиническое значение // Атмосфера: пульмонология и аллергология. – 2006. – № 3. – С. 53-55.
5. Мамровская Т.П., Добрых В.А., Чернышов Е.С. Устройство для получения базального трахеобронхиального секрета // Патент РФ № 2743844 С1, 2021.
6. Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 74-81. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
7. Респираторная медицина (руководство) / Под. ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – Т. 1. – 430 с.
8. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Дифференциальный диагноз: кашель // Consilium Medicum. 2004. – Т. 6, № 10. – С. 4-17.
9. Andreu-Perez J., et al. A Generic Deep Learning Based Cough Analysis System from Clinically Validated Samples for Point-of-Need Covid-19 Test and Severity Levels // IEEE Transactions on Services Computing. 2021. DOI: 10.1109/TSC.2021.3061402. Режим доступа: <https://www.computer.org/csdl/journal/sc/5555/01/09361107/1rsepNK8KLC>. Дата обращения 11.01.2022.
10. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough // Chest. – 2014. – Vol. 146, № 6. – P. 1633-1648. DOI: 10.1378/chest.14-1481.
11. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine // Eur Respir J. – 2014. – № 44. – P. 1132-1148.
12. Morice A.H., Millqvist E., Bielskiene K., Birring S.S., Dicipinigitis P., Domingo Ribas C., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children // Eur Respir J. 2020. – Vol. 55, № 1. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.

#### References

1. Bunyatyan N.D., Uteshev D.B., Sviridenko A.V. Diagnosis and treatment of cough in the practice of a general practitioner // RMJ. – 2010. – № 18. – P. 1145-1149.
2. Delyagin V.M. Cough, doctor's tactics and choice of drug // RMJ. – 2008. – № 3. – P. 129-132.
3. Dvoretzky L.I., Didkovsky N.A. Coughing patient // Consilium Medicum. – 2003. – Vol. 5, № 10. – P. 552-557.
4. Dobrykh V.A., Bogatkov N.D., Kortelev V.V., et al. Dispersion transport of bronchoalveolar contents and its clinical significance // Atmosphere: Pulmonology and Allergology. – 2006. – № 3. – P. 53-55.
5. Mamrovskaya T.P., Dobrykh V.A., Chernyshov E.S. Device for obtaining basal tracheobronchial secretion // RF Patent. – № 2743844 C1, 2021.
6. Orlova N.V. Cough in the review of modern recommendations // Medical Council. – 2019. – № 6. – P. 74-81. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
7. Sinopalnikov A.I., Klyachkina I.L. Differential diagnosis: cough // Consilium Medicum. – 2004. – Vol. 6, № 10. – P. 4-17.
8. Respiratory medicine (guide) / Ed. by A.G. Chuchalin. – M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. – Vol. 1. – 430 p.
9. Andreu-Perez J., et al. A Generic Deep Learning Based Cough Analysis System from Clinically Validated Samples for Point-of-Need Covid-19 Test and Severity Levels // IEEE Transactions on Services Computing. 2021. DOI: 10.1109/TSC.2021.3061402 Mode of access: <https://www.computer.org/csdl/journal/sc/5555/01/09361107/1rsepNK8KLC>. Date of access: 11.01.2022.
10. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough // Chest. – 2014. – Vol. 146, № 6. – P. 1633-1648. DOI: 10.1378/chest.14-1481.



11. Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G., et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine // Eur Respir J. – 2014. – № 44. – P. 1132-1148.
12. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicipinigaitis P., Domingo Ribas C., et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 55, № 1. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

**Статья принята к публикации** 21.03.2022.

**The article was accepted for publication** 21.03.2022.

