

УДК 616.4+616-7+616-006

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-3>

В. М. Соколов <https://orcid.org/0000-0003-4521-147X>
Г. М. Рожковська <https://orcid.org/0000-0003-0409-377X>
В. М. Цвіговський <https://orcid.org/0000-0003-3386-5468>
Т. К. Дорофєєва <https://orcid.org/0000-0003-3291-8847>
О. А. Корсун <https://orcid.org/0009-0008-8177-9189>
О. О. Долгушин <https://orcid.org/0009-0005-4113-611X>
О. М. Діус <https://orcid.org/0009-0008-1112-7062>
О. Д. Слюсаренко <https://orcid.org/0000-0001-9796-521X>
А. С. Арбатська <https://orcid.org/0009-0001-9196-4109>

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.4+616-7+616-006

В. М. Соколов, Г. М. Рожковська, В. М. Цвіговський, Т. К. Дорофєєва, О. А. Корсун, О. О. Долгушин, О. М. Діус, О. Д. Слюсаренко, А. С. Арбатська

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Аналіз спрямований на порівняння результатів самостійних досліджень рентгеномографічної картини лімфопроліферативних захворювань з різною локалізацією патологічного процесу та досвіду провідних міжнародних організацій з вивчення діагностичних критеріїв різних видів лімфом, таких як Національна онкологічна мережа США (NCCN), Європейське товариство медичної онкології (ESMO), EORTS та ASCO, які дозволяють діагностувати лімфопроліферативні захворювання та планувати терапію залежно від інтерпретації даних ПЕТ/КТ та КТ з контрастуванням (оцінки ефективності лікування за 5-бальною шкалою Deauville). Аналіз базується на результатах власних досліджень 156 пацієнтів з лимфомами різної локалізації, включаючи лімфатичні вузли, шлунково-кишковий тракт, селезінку, підшлункову залозу, нирки, надниркові залози та ін. Лімфоми – це злоякісні новоутворення, що виникають зі зрілих лімфоцитів. Захворюваність на лімфому Ходжкіна в Україні становить приблизно 2,4 випадки на 100 000 населення. Лімфоми класифікуються відповідно до класифікації ВООЗ 2022 року пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин на основі клітин походження. Одночасно з цим рентгеномографічне дослідження встановлює характерні ознаки лімфопроліферативних захворювань: потовщення стінок органів, деформацію стінок, наявність лімфоаденопатії та інші. Висвітлюються особливості ураження різних органів та вказується на важливість ПЕТ/КТ та КТ з контрастуванням як методів діагностики та оцінки стадіювання, моніторингу перебігу та ефективності лікування лімфопроліферативних захворювань.

Ключові слова: лімфопроліферативні захворювання, комп'ютерна томографія, лімфатичні вузли, шлунково-кишковий тракт, селезінка.

UDC 616.4+616-7+616-006

V. M. Sokolov, G. M. Rozhkovska, V. M. Tsvigovsky, T. K. Dorofeyeva, O. A. Korsun, O. O. Dolgushin, O. M. Dius, O. D. Slyusarenko, A. S. Arbatska

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DIAGNOSTIC IMAGES OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The analysis is aimed at comparing the results of independent studies of the radio tomographic picture of lymphoproliferative diseases with different localization of the pathological process and the experience of leading international organizations studying the diagnostic criteria of various types of lymphomas, such as the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the European Society for Medical Oncology (ESMO), EORTS, and ASCO, which allow diagnosing lymphoproliferative diseases and planning therapy based on the interpretation of PET/CT and contrast-enhanced CT data (assessment of treatment effectiveness on a 5-point Deauville scale). The analysis is based on the results of original studies of 156 patients with lymphomas of various localization, including lymph nodes, gastrointestinal tract, spleen, pancreas, kidneys, adrenal glands, etc. Lymphomas are malignant neoplasms arising from mature lymphocytes. The incidence of Hodgkin's lymphoma in Ukraine is approximately 2.4 cases per 100,000 population. Lymphomas are classified according to the 2022 WHO classification of tumors

© В. М. Соколов, Г. М. Рожковська, та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



of hematopoietic and lymphoid tissues based on the cells of origin. At the same time, radio tomographic examination reveals characteristic features of lymphoproliferative diseases: thickening of organ walls, wall deformation, presence of lymphadenopathy, and others. The specifics of organ involvement are highlighted, emphasizing the importance of PET/CT and contrast-enhanced CT as diagnostic and staging tools, as well as for monitoring the course and effectiveness of treatment of lymphoproliferative diseases.

Key words: lymphoproliferative diseases, computer tomography, lymph nodes, gastrointestinal tract, spleen.

Вступ. Лімфопроліферативні захворювання являють собою групу онкологічних патологій, що виникають з лімфоїдної тканини. Ці захворювання можуть мати як гострий, так і хронічний характер, а також різний ступінь тяжкості [1].

Вирізняють два вікових піки захворюваності – в 16–30 років і старше 50 років, які вражають в основному працездатне населення. Захворюваність на неходжкінські лімфоми в Україні становить у середньому 4–5 випадків на 100 000 населення. За даними Національного канцер-реєстру, щороку в Україні виявляють близько 900 хворих з уперше встановленим діагнозом ЛХ різного ступеня стадіювання, виявленого за допомогою позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) або комп'ютерної томографії (КТ).

Променева діагностика екстранодальних і всіх видів лімфом, за даними останньої редакції класифікації Lugano [2], представлена позитронно-емісійною томографією у поєднанні з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ), контрастною комп'ютерною томографією (КТ) з пріоритетним використанням ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ та контрастна КТ є стандартними діагностичними тестами для діагностики лімфом.

Мета дослідження – аналіз рентгеномографічної морфології лімфопроліферативних захворювань і їх проявів у різних органах і тканинах, визначення первинної локалізації ураження та оцінка його впливу на патологічний процес. Враховуючи актуальність підвищення точності променевої діагностики, метою даного дослідження було визначення специфічних особливостей діагностичних зображень, отриманих методом КТ з контрастуванням, та систематизація критеріїв диференціальної діагностики екстранодальних лімфом.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 156 пацієнтів із підтвердженими діагнозами лімфопроліферативних захворювань, які були обстежені в період з 2019 по 2023 рік. Середня вікова категорія обстежених пацієнтів складала 60 років. Тривалість періоду хвороби, що аналізувалася, варіювала в межах від декількох місяців до десяти років.

Критерії включення в дослідження включали наявність підтвердженого діагнозу лімфопроліферативного захворювання згідно зі стандартними клінічними та лабораторними критеріями. Критерії виключення включали наявність коморбідності, яка впливає на інтерпретацію результатів.

Усі пацієнти пройшли комплексне клінічне та лабораторне обстеження, включаючи ПЕТ/КТ, (КТ) та біопсію. Визначали морфологічні ознаки лімфопроліферативних захворювань та їх локалізації.

Дослідження було здійснене відповідно до етичних принципів, з урахуванням конфіденційності пацієнтів та дотриманням всіх необхідних згод.

Результати та їх обговорення. Первинний пухлинний процес при злоякісних лімфомах (ЗЛ) може роз-

виватися в будь-якому органі, який містить лімфоїдну тканину, причому найчастіше це спостерігається в лімфатичних вузлах (48,2% випадків). Рідше такий пухлинний процес може виникнути в інших органах, таких як шлунково-кишковий тракт (ШКТ) (13,8% випадків). Частота екстранодальних уражень, які можуть охоплювати органи, такі як печінка, селезінка, підшлункова залоза, нирки та надниркові залози, варіює в значних межах і коливається від 4,1% до 48% [1; 2; 3; 4].

Грудна клітина. Злоякісна лімфома плеври та перикарду.

У випадку неходжкінської злоякісної лімфоми (НХЗЛ) пухлинний процес може також включати у себе плевру. Найчастіше накопичення рідини в плевральній порожнині спостерігається у пацієнтів з рецидивуючим процесом та генералізацією пухлинного процесу [2; 4]. Крім того, може відзначатися наявність рідини в перикарді (рис. 1).

Грудні лімфоми є основним проявом ураження лімфатичних вузлів середостіння, яке присутнє у 80% випадків ЛХ [3]. Поразка легень виявляється лише в 5% пацієнтів з НХЛ. Первинні екстранодальні ураження грудної клітини являють собою переважно НХЛ MALT. Цей тип зазвичай трапляється в шлунку, тонкому кишечнику, очах і слинних залозах і пов'язаний

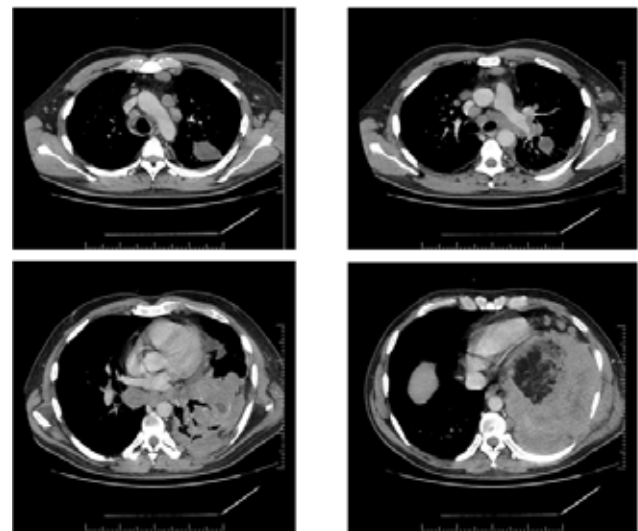


Рис. 1. КТ – поширений лімфопроліферативний процес у грудній клітці з контактним ураженням плеври, легень, лімфовузлів середостіння та лівої аксілярної ділянки, із залученням перикарда.
А: вузол лімфоми MALT неправильної форми;
Б: дифузний В-клітинний вузол НХЛ;
В: ателектатична конденсація MALT-лімфоми;
Г: екскапіроване затемнення правої нижньої частки і задня сегментарна конденсація правої середньої частки при хворобі Ходжкіна

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

з аутоімунними захворюваннями (тиреоїдит Хашимото). Тоді як як аденомегалія часто зустрічається на початковій стадії за наявності ураження легень при ЛХ, при НХЛ можливе ізольоване ураження легень [4]. Основні легеневі форми імітують багато пухлинних або запальних станів і включають вузлики і маси з кавітацією або без неї, конденсації, помутніння за типом «матового скла», ендобронхіальні маси і ретикулярний інтерстиціальний синдром [5]. У контексті імуносупресії ураженнями, що трапляються найчастіше, є множинні вузлики. Залучення плеври у вигляді потовщення, ізольованих або множинних вузликів зустрічається в 16% НХЛ, переважно у вигляді дисемінованих або рецидивуючих форм [6]. Найчастіше зустрічаються випоти, що виникають або в результаті прямих поразок, або в результаті лімфатичної обструкції, що виходить з лімфатичних вузлів.

Поразка серця зустрічається рідко, чи то пряме поширення (відповідає стадії E по Анн-Арбору). Поразки порожнин правого передсердя є найчастішими і зазвичай пов'язані з поширенням на більш ніж одну порожнину і перикард. На МРТ ці утворення здаються ізоінтенсивними при T1-зважуванні, гетерогенно гіперінтенсивними – при T2-зважуванні та гетерогенно посилюються після ін'єкції гадолінію. Прогноз за цих форм несприятливий.

Ураження шлунка

Під час проведення комп'ютерно-томографічного обстеження (КТ) шлунка локальні та дифузні форми неходжкінської злоякісної лімфоми (НХЗЛ) виявлялися на зрізах у вигляді потовщення стінки шлунка, що перевищувало 8 мм, і деформації стінок як ззовні, так і зсередини. Це ураження шлунка завжди виявлялося супроводжуваним регіонарною лімфоаденопатією. Найчастіше в області воріт шлунка та печінки спостерігалися множинні дрібні групи збільшених лімфовузлів діаметром до 6–8 мм (рис. 2).

На КТ визначається виражена інфільтрація слизової оболонки та підслизового шару, кардіального та субкардіального відділів шлунка, що супроводжується потовщенням слизової оболонки шлунка. Крім того, чітко спостерігається границя між зміненою слизовою оболонкою і недоторканою, тонкою та рівною підслизовою та м'язовим шарами (рис. 3).

Ураження печінки

При ураженні печінки практично у всіх обстежених пацієнтів з досліджуваної групи виявлено гепатомегалію. У 60% хворих у печінці були виявлені вогнищеві зміни. Зазвичай ці зміни проявлялись у вигляді окремих або множинних гіподенсивних

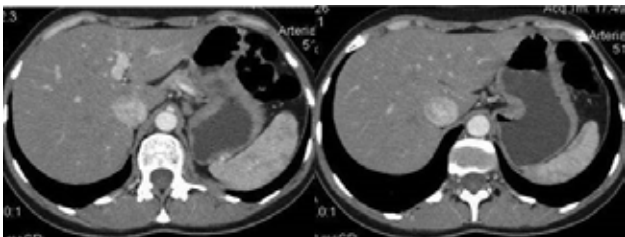


Рис. 2. Лімфома шлунка

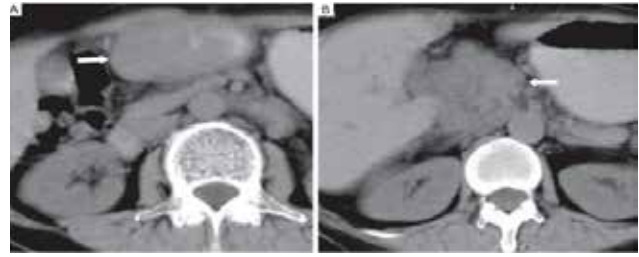


Рис. 3. КТ органів черевної порожнини: жінка, 62 р.; первинна лімфома шлунка. А – субепітеліальна маса в антральному відділі шлунка; В – регіонарна лімфоаденопатія

утворень різного діаметра, контури яких часто були нечіткими. Щільність печінки при цьому знижувалася до значень від 40 до 45 одиниць (Од. Н), що відхилялося від норми (зазвичай становить від 55 до 60 Од. Н.)

За даними КТ печінка збільшена у розмірах, структура її неоднорідна, визначається утворення зниженої щільності. У селезінці візуалізується вогнище зниженої щільності розміром 1,52 x 1 см (рис. 4).

Неходжкінська лімфома селезінки

Ця патологія переважно спостерігається в осіб літнього віку і зазвичай виникає у маргінальній області селезінки (рис. 5).

Ураження підшлункової залози

Лімфома підшлункової залози має деякі спільні ознаки з хронічним панкреатитом у їхній клінічній презентації (рис. 6).

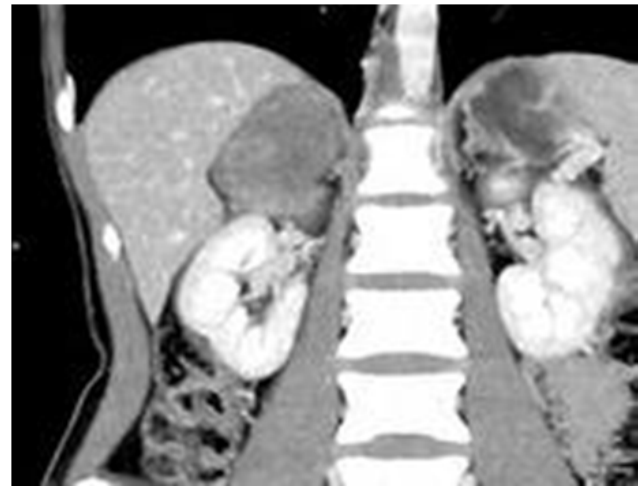


Рис. 4. При використанні фронтальної реконструкції у спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) для діагностики лімфоми печінки виявлено наявність одиночного гіподенсивного ураження в лівій частині печінки. Деякі ознаки ураження також виявлені у селезінці, де в структурі органу виділені осередки різних розмірів – від 0,5 до 2,0 см. Поверхня селезінки має нерівну структуру, а її щільність знижена. Загальною характеристикою є збільшення розмірів селезінки



Рис. 5. Ураження селезінки при неходжкінській лімфомі



Рис. 7. КТ – лімфома лівого наднирника



Рис. 6. КТ – пухлинний інфільтрат (осередки різної щільності) в ділянці головки та тіла підшлункової залози; асцит

Проте відмінність полягає в накопиченні різноманітних утворень у зоні локалізації пухлинного конгломерату при лімфомі з виявленням тонкого обідка навколо пошкодженого вузла. Поряд із цим інколи спостерігається підвищення густини всієї тканини підшлункової залози, що може вказувати на тривале використання цитостатичних препаратів [7].

Ураження надниркових залоз

КТ є дієвим методом для виявлення вторинних уражень надниркових залоз у хворих, які страждають на НХЗЛ [8; 9]. Під час таких обстежень зафіксовано збільшення розмірів надниркових залоз або виявлення окремих утворень у їхній області (рис. 7).

Лімфатичні вузли, що прилягають до надниркових залоз, також були визначені під час цього дослідження. При внутрішньовенному контрастуванні лімфатичні вузли погано зберігали контраст, іноді в окремих вузлах виявлялися ділянки некрозу, які не поглинали контраст. Також у деяких випадках конгломерати лімфатичних вузлів візуалізувалися як пухлиноподібні утворення з нерівною поверхнею або з ділянками розподілених великих конгломератів.

Ураження наднирників відзначається вкрай рідко. Під час КТ спостерігаються гомогенні дискретні округлі утворення, які чітко відокремлені одне від одного. У цих утворень не виявлено кальцинатів. Важливо від-

значити, що у 50% випадків лімфоми супроводжуються двостороннім ураженням надниркових залоз.

Ураження заочеревинного простору

У лімфопроліферативних захворюваннях може відбуватися значне розширення цього простору та формування пухлинних мас. Для більш точної оцінки таких уражень зазвичай використовують комп'ютерну томографію (рис. 8, 9, 10), яка дозволяє визначити розміри та характер ураження заочеревинного простору і встановити їхні наслідки для органів та тканин, які знаходяться в цьому просторі.

Ураження нирок

Специфічні ураження нирок відзначалися у невеликій кількості пацієнтів. У деяких випадках спостерігалось збільшення розмірів цього органу або виявлялися одночасно вогнища, які відрізнялися за щільністю (рис. 11).

Зазвичай поруч з ураженими нирками виявлялися розширені лімфовузли [10; 11; 12].

Ураження кишківника

Серед лімфом екстранодального характеру найчастіше спостерігаються неходжкінські пухлини ШКТ. Зазвичай ця форма локалізації пухлинного процесу є наслідком метастазування лімфоми із селезінки та інших внутрішніх органів [3; 10]. Лімфома кишківника

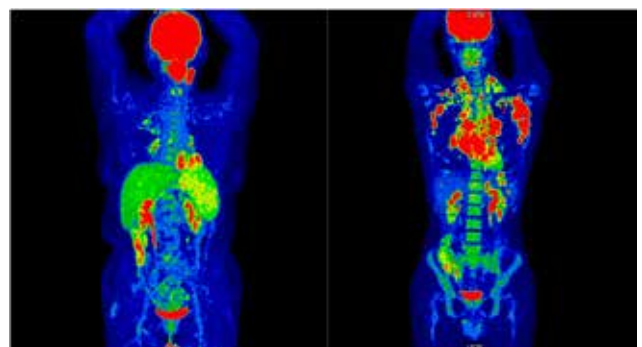


Рис. 8. ПЕТ/КТ – зліва: НХЗЛ (ураження лівої піднебінної мигдалини та селезінки, ураження лімфовузлів вище за діафрагму); справа: ходжкінська лімфома (ураження лімфовузлів по обидві сторони від діафрагми, з тенденцією до злиття в масивні конгломерати, найбільші в паховій області зліва і в лімфовузлах середостіння праворуч (III стадія) [16; 17]



Рис. 9. КТ органів черевної порожнини: широке ураження черевних, тазових і пара аортальних лімфатичних вузлів, що втягує в процес нижню порожнисту вену і сечоводи та поширюється в таз із залученням обох клубових областей; гідронефроз праворуч [15]



Рис. 10. КТ – фронтальна реконструкція. Значно збільшено групу внутрішньочеревних лімфатичних вузлів. Великі конгломерати (>1.5-2.0 см) локалізуються біля воріт печінки, селезінки, паранепанкреатичної клітковини, вздовж великих судинних структур: аорти, нижньої порожнистої та комірної вен



Рис. 11. КТ – ураження нирок при НХЗЛ. Нирки збільшені в розмірах (права – 9,9x6,7x11,6 см, ліва – 6,5x8,7x12 см). Щільні показники паренхіми знижено – <40 НУ. З обох сторін визначаються утворення, що зливаються між собою



Рис. 12. КТ – ураження тонкої кишки

являє собою неоднорідне утворення різних розмірів і щільності [13; 14]. Вона розвивається з лімфоїдної тканини підслизового шару стінки кишківника, проростає в слизову оболонку, утворюючи виразки, і може проникати в серозну оболонку. Лімфоїдне ураження кишківника супроводжується широко розставленими складками, а також вказівкою на характерну картину «частоколу» складок, яка виникає внаслідок тиску збільшених суміжних лімфатичних вузлів (рис. 12, 13).

Висновки. Висока інформативність дозволяє рекомендувати КТ та СКТ як основні методи діагностики уражених абдомінальних лімфатичних вузлів та паренхіматозних органів. У разі виявлення збільшених лімфатичних вузлів обов'язково слід проводити огляд прилеглих органів, таких як печінка, селезінка та інші, для визначення їхнього розміру та щільності. Зазвичай збільшені лімфатичні вузли розташовуються вздовж великих судин і воріт печінки, селезінки та нирок. Важливу діагностичну

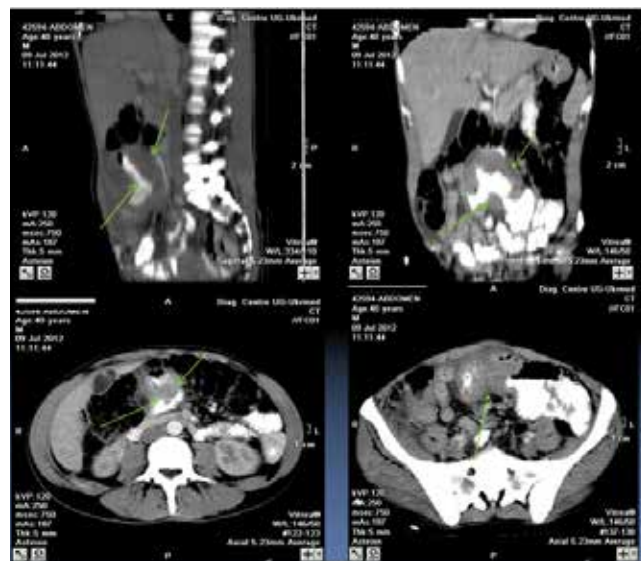


Рис. 13. Ураження товстої (сліпої) кишки. Збільшення лімфатичних вузлів брижі

інформацію КТ надає і для інших екстранодальних локалізацій НХЗЛ, включаючи ШКТ, плевру, перикард та легені. КТ з контрастом грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу рекомендується в поєднанні з ПЕТ-КТ для оцінки клінічної запусеності при FDG-авідних (агресивних) лімфомах і як єдине візуальне обстеження при лімфомах, які характеризуються низьким поглинанням ФДГ або його відсутністю, КТ з контрастом також служить для оцінки ефективності

лікування. У разі проведення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для визначення стадії можна обійтися без пункції кісткового мозку, якщо дані про скелетну систему та кістковий мозок в нормі. Дослідницька лапаротомія зі спленектомією застаріла. Методологічні чутливість та специфічність даних КТ становлять важливий аспект, з чутливістю в оцінці стану абдомінальних лімфовузлів, яка становить 96%, і специфічністю, що складає 92%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gaillard F, Jones J, Feger J, et al. Lymphoma. Radiopaedia.org. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-9229>. Accessed 13 Sep 2023.
2. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano. assification. J. Clin. Oncol., Aug. 11. pii: JCO.2013.54.8800.
3. Chernobai TN, Holovko TS Promeneva diahnostryka ekstranodalnykh limfom. Klinichna onkologhiia. 2017; 4(28).
4. Kriachok IA, Novak VL, Zaho NA Diahnostryka y likuvannia limfomy Khodzhkina: suchasni standarty ta perspektyvy rozvytku. Konferentsiia ONKOHEMATOLOHIIa. Tematychnyi nomer; Liutyi 2017. S. 20–21.
5. Dr. med. Petra Mehling, Inga Haas + 20., Hodgkin-Lymphom, Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Hodgkin-Lymphom> Letzter Edit: 17.01.2023,
6. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A et al.: Phase 3, randomized, open-label study of Pembrolizumab (Pembro) versus Brentuximab Vedotin (BV) for treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (r/r cHL): Keynote-204. EHA25 Virtual Meeting, EHA Library. Zinzani P. 06/12/20; 303389; LB2600
7. Aldin, A., L. Umlauff, L. J. Estcourt, G. Collins, K. G. M. Moons, A. Engert, C. Kobe, B. von Tresckow, M. Haque, F. Foroutan, and et al.. 2020. 'Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies', Cochrane Database of Systematic Reviews.
8. Testimonial email from the Scientific Advisor at Lymphoma Research Foundation (USA), 17th June 2020 [PDF]
9. Testimonial email from the Chair of the National Cancer Research Institute's Hodgkin Lymphoma Research Group, 17th June 2020 [PDF]
10. You tube video from New England Journal of Medicine describing outcomes from the RATHL trial with 27,401 views last accessed 18/01/2021 [PDF]
11. Hodgkin Lymphoma: – Pages 50,53 refer to treatment approach tested in RAPID trial and pages 53,55; page 52 refers to RATHL trial now in routine clinical practice. Last accessed 18/01/2021. [PDF]
12. Testimonial from the Head of Department of Haematology at Concord Hospital, University of Sydney 27th January 2021 [PDF]
13. Lymphoma Action Patient Conference presentation by Dr MacKay from University of Glasgow discussing RAPID and RATHL and how they are used in clinical practice slides, 15-23 September 2018. Last accessed 18/01/2021 [PDF]
14. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J. Clin. 2022;72:7–33. doi: 10.3322/caac.21708. – DOI – PubMed
15. Faryal Munir 1, Viney Hardit 2, Irtiza N Sheikh 1, Shaikha AlQahtani 1, Jiasen He 1, Branko Cuglievan 1 3, Chitra Hosing 4, Priti Tewari 2, Sajad Khazal 2, Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future-A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances, Int J Mol Sci. 2023 Jun 13;24(12):10095. doi: 10.3390/ijms241210095.
16. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. (2014) Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 32 (27): 3048-58. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229 – Pubmed
17. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Dziuban A.V., Sukolinskaja E.V., Kalenik O.A. Comparison of the diagnostic effectiveness of whole body magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging and positron emission tomography/computed tomography in determining tumor response in lymphoma after the end of chemotherapy: Minsk scale and Deauville scale. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2020;11(1):78-92. (In Russ.) Available from: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>

Надійшла до редакції 16.10.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування viktor.sokolov@onmedu.edu.ua