

Огляд

УДК 616.24-006:616-053.2

О.В. Білоконь

Сучасні методи діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень легень у дітей (огляд літератури)

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

PAEDIATRIC SURGERY.UKRAINE.2019.1(62):82-86; DOI 10.15574/PS.2019.62.82

Розглянуто найпоширеніші методи діагностики новоутворень, що використовуються у педіатричній практиці, їх переваги та недоліки, а також можливості застосування новітніх методик. Останніми роками в літературі пропонується використання позитронно-емісійної томографії з комп'ютерною томографією (ПЕТ-КТ) та бронхоскопії як найбільш актуальних та прогностично достовірних.

Проведено ретроспективний аналіз діагностичних методів, застосованих у пацієнтів дитячого віку, оперованих з приводу пухлин та метастатичного ураження легень, на базі відділення дитячої торакальної хірургії Київської клінічної лікарні №17 та на базі відділення дитячої онкології Національного інституту раку (м. Київ) за період з 2000 до 2016 рр., для визначення найбільш часто вживаних методів.

Ключові слова: новоутворення легень, діти, діагностика, лікування.

Modern methods of diagnosing benign and malignant lung neoplasms in children (a literature review)

O.V. Bylokon'

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

In this review, the most common methods of diagnosing in pediatric practice, both benign and malignant neoplasms, their disadvantages and the possibility of the latest methods using are considered. In recent years, the literature suggests the use of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and bronchoscopy as the most relevant and prognostically valid.

A retrospective analysis of childhood patients diagnostic methods, operated on tumors and metastatic lung defect, was conducted on the basis of the Kyiv Clinical Hospital No.17 Children's Thoracic Surgery Department and on the basis of the National Cancer Institute Children's Oncology Department (Kyiv) for the period from 2000 to 2016 to determine the most commonly used methods.

Key words: Lung neoplasms, pediatrics, surgery.

Современные методы диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований легких у детей (обзор литературы)

О.В. Билоконь

Национальный институт рака, г. Киев, Украина

Рассмотрены самые распространенные методы диагностики новообразований в педиатрической практике, их преимущества и недостатки, а также возможности применения новейших методов. В последние годы в литературе предлагается использование позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) и бронхоскопии, как наиболее актуальных и прогностически достоверных.

Проведен ретроспективный анализ методов диагностики, применявшихся у пациентов детского возраста, оперированных по поводу опухолей и метастатического поражения легких, на базе отделения детской торакальной хирургии Киевской клинической больницы №17 и на базе отделения детской онкологии Национального института рака за период с 2000 по 2016 гг., для определения наиболее часто применяемых методов.

Ключевые слова: новообразования легких, дети, диагностика, лечение.

Вступ

У педіатричній практиці первинні новоутворення легень є рідкісними і являють собою широкий спектр патології від доброякісних до злоякісних. Вони дуже відрізняються за гістопатологічним розподілом від новоутворень у дорослих [22]. Так, серед різноманітних доброякісних і злоякісних пухлин, що виникають у дорослих, частіше спостерігаються

карциноми, більшість випадків становлять плоскоклітинні карциноми і аденокарциноми [14]. У дітей серед доброякісних пухлин частіше спостерігаються запальні міофібробластичні пухлини, хондроматичні гамартоми, міобластоми гранулярних клітин, лейоміоми, бронхіальні хондроми і тератоми, злоякісні пухлини – карциноїди, мукоепідермоїдні карциноми, плевропультмональні бластоми (ППБ),

легеневі бластоми, аденоїдні кістозні карциноми, саркоми (такі як фібросаркоми, лейоміосаркоми, рабдоміосаркоми). Затримка у діагностиці пухлин легень спостерігається у зв'язку з їх рідкістю й неспецифічними фізіологічними та рентгенологічними даними. Рентгенологічне обстеження пацієнтів з рецидивними або стійкими легневими симптомами має першорядне значення при діагностиці пухлин легень на ранній стадії [24]. Доброякісні та злоякісні пухлини легень у дітей виявляють випадково при звичайній рентгенограмі органів грудної клітки. Радіологічні дослідження визначають ураження, які диференціюються за допомогою мікроскопічного дослідження [9]. Найчастіше діагностуються метастатичні ракові захворювання, причому злоякісні пухлини легень частіше за доброякісні. Відсоткове відношення первинних доброякісних до первинних злоякісних та до вторинних злоякісних новоутворень становить 1,4:1:11,6 [10]. Найчастіші первинні злоякісні новоутворення легень у дітей – це плевропультмональна бластома та рак. Інші первинні педіатричні пухлини легень включають вроджену перибронхіальну міофіброblastну пухлину та інші міофіброblastні ураження, саркому, карциному та мезотеліому. Метастатичні пухлини легень відносно поширені у дітей і також включають спектр неоплазії, відмінний від дорослого населення.

Зважаючи на ці особливості, вчасне виявлення новоутворень у дітей та визначення їх типу (злоякісні чи доброякісні) є надзвичайно важливим, а методи діагностики потребують постійного вдосконалення.

Епідеміологія

На сьогодні новоутворення у дітей є значною проблемою. Щорічно в Україні фіксують 11–12 випадків на 100 тис. населення дитячого віку (до 18 років), що становить близько 1000 онкохворих дітей на рік. Первинні пухлини легень рідко зустрічаються у дитячому та підлітковому віці. Більшість новоутворень у легнях виявляються проліферативними або реактивними ураженнями, такими як бронхогенна кіста, гранулематозне запалення чи абсцес, а не пухлина [10]. Дослідження показало співвідношення 1:5:60 первинних пухлин легень до вторинних новоутворень та до непухлинних захворювань [8]. Повідомляється, що первинні пухлини легень становлять лише 0,2% від усіх дитячих злоякісних новоутворень [23]. Більшість пухлин у легнях дітей є метастазами від нелегневих злоякісних пухлин і становлять приблизно 80% всіх пухлин легень у дітей і понад 95% злоякісних [25].

Водночас онкологічна патологія у дітей має суттєві відмінності від такої у дорослих і значно легше піддається лікуванню, особливо при діагностуванні на ранніх етапах. Відповідно, вчасне виявлення захворювання за рахунок удосконалення методів діагностики могло б запобігти розвитку захворювання та значно підвищити рівень виживаності хворих.

Методи діагностики новоутворень легень у дітей

Обстеження онкологічного хворого передбачає, передусім, максимальну візуалізацію первинної пухлини та встановлення стадії захворювання [3]. Важливе значення мають додаткові методи, які дають інформацію щодо розмірів (розповсюдження) первинної пухлини, залучення регіонарних лімфатичних вузлів, наявності віддалених метастазів. Такими методами є променеві та ендоскопічні: рентгенологічні дослідження в спеціальних проекціях, рентгенівська томографія, комп'ютерна та магніторезонансна томографія, ангиографія, УЗД, сцинтиграфія, ендоскопія. Останнім часом з'явилися методи додаткової візуалізації пухлин за допомогою оптичних приладів (наприклад, кольпоскопія) або збільшення зображення пухлини за допомогою комп'ютерного обладнання (наприклад, комп'ютерна дерматоскопія). До спеціальних відносять методи морфологічної (гістологічний, імуногістохімічний, молекулярно-генетичний) та цитологічної верифікації матеріалу, отриманого за допомогою біопсії пухлини.

Наведені методи є широко застосовуваними, з певним переважанням діагностичної цінності тих чи інших, залежно від виду новоутворення.

Рентгенологічне дослідження має провідне значення в діагностиці й диференціальній діагностиці кулястих утворень у легнях дітей. Воно включає рентгенографію в прямій і бічній проекціях, лінійну томографію, комп'ютерну томографію, що дозволяє в більшості випадків визначити структуру патологічного тінювого утворення, а також його часткову й сегментарну приналежність. Незважаючи на високу інформативність рентгенологічного методу діагностики кулястих утворень легень у дітей, у частини (10–30%) з них неможливо визначити нозологічну приналежність тінеутворень. Окрім того, що рентгенологічні картини дуже подібні, слід зазначити, що практично немає патогномонічних симптомів, на підставі яких можна було б провести диференціальну діагностику між тінювими утвореннями легень різного генезу [3,4].

Виявлення стійкої гомогенної тіни або стійкого ателектазу часто вимагає додаткового дослідження ста-

Огляд

ну легень, бронхів, а за необхідності й аспіраційної біопсії. У таких випадках може бути застосований метод радіонуклідної діагностики – візуалізації органів і систем за допомогою введення пацієнтові спеціальних діагностичних радіофармацевтичних препаратів (РФП), мічених радіонуклідами. Радіонуклідна діагностика є двох типів: *in vitro* (у пробірці) та *in vivo* (у тілі). Діагностика *in vitro* проводиться без введення радіонуклідних препаратів в організм пацієнта. У діагностичних цілях здійснюється біопсія тканин патологічного осередку. Зразки тканин поміщаються в пробірку, де і проходить взаємодія з радіоактивними ізотопами (радіоімунний аналіз).

При діагностиці *in vivo* РФП шляхом ін'єкції вводяться безпосередньо всередину організму людини, після чого вимірювальні прилади (гамма-камери, ОФЕКТ, ПЕТ-томографи) фіксують випромінювання. У практиці провідних світових дослідницьких центрів застосовуються наступні основні методи радіонуклідної діагностики.

Позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) – ПЕТ, поєднана з КТ. Визначення ступеня поширеності злоякісного процесу потребує застосування широкого спектра діагностичних методів дослідження для виявлення локалізації первинної пухлини та її метастазів. На даний час методи візуалізації, а саме комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) є виключно анатомічними і недостатньо інформативними методами діагностики легень порівняно з ПЕТ, яка дає можливість скласти уявлення про функціональний стан тканини на рівні клітинного метаболізму (метаболічна активність) і таким чином визначити характер патологічного процесу (запальний, злоякісний, доброякісний). Крім того, точність МРТ і КТ-діагностики не перевищує 50–70%, в той час як ПЕТ має точність до 80–95% [2]. Слід зазначити, що при КТ-дослідженні не завжди можливо встановити наявність рецидиву або метастазів, а при проведенні контрольних обстежень у хворих, які отримують хіміотерапію (ХТ), метаболічна активність пухлинних вогнищ не визначається. Діагностична цінність ПЕТ-КТ-діагностики також полягає у можливості виявлення окультних пухлинних новоутворень за повної відсутності клінічних ознак. Дослідження включає два етапи: КТ-етап, що дозволяє отримати дані про анатомічні структури та локалізацію патологічного процесу, та власне ПЕТ-етап, що показує метаболічну активність клітин. В онкології даний метод використовується для знаходження первинних вогнищ, визначення наявності метастазів, моніторингу та оцінки ефективності лікування [2].

Таким чином, ПЕТ – це метод візуалізації в ядерній медицині, який дозволяє отримати 3D-зображення біохімічних процесів, що відбуваються в тканинах організму людини. Метод ґрунтується на реєстрації пари гамма-квантів, які виникають при анігіляції позитронів. У свою чергу, позитрони виникають при позитронному бета-розпаді радіонукліда, що входить до складу РФП, який застосовується при проведенні ПЕТ-КТ [1,6]. Враховуючи обмеженість ПЕТ-дослідження в точності анатомічної локалізації, сучасні сканери ПЕТ поєднують з КТ для корекції ПЕТ-зображень та з метою встановлення анатомічних орієнтирів (у стандартних ПЕТ-КТ-протоколах використовують low-dose КТ) [5]. Для ПЕТ-діагностики використовують РФП, складовою яких є короткоживучі та ультракороткоживучі радіонукліди: ^{11}C ($T_{1/2}=20,4$ хв), ^{13}N ($T_{1/2}=9,96$ хв), ^{15}O ($T_{1/2}=2,03$ хв), ^{18}F ($T_{1/2}=109,8$ хв), ^{82}Rb ($T_{1/2}=75$ с), ^{68}Ga ($T_{1/2}=68,3$ хв) [12]. ПЕТ-КТ-сканування із застосуванням ^{18}F -фтордезоксиглюкози (^{18}F -ФДГ), що вводиться внутрішньовенно у якості РФП, застосовується при злоякісних новоутвореннях різних локалізацій [16].

ПЕТ-КТ є невід'ємною складовою діагностики недрібноклітинного раку легень, особливо при встановленій стадії, що може вплинути на корекцію плану лікування [1]. Маючи високу чутливість (83%) та специфічність (92%) у виявленні раку легень порівняно з КТ (52 і 78% відповідно), ПЕТ-КТ нечасто використовується для початкової діагностики [7,17]. Використання даного методу дослідження у передопераційний період може суттєво допомогти у визначенні поширеності процесу та запобігти експлоративній торакотомії. Методу ПЕТ-КТ, незважаючи на дуже високу чутливість (95%), властива менша специфічність (81%). Також ПЕТ-КТ є помилково позитивним при гранулематозному захворюванні та допускає похибку за розміром.

Проведення бронхоскопічного дослідження рекомендується усім хворим для виявлення як центральних, так і периферичних уражень легень [13]. З погляду принципів діагностики, бронхоскопія відіграє подвійну роль в обстеженні хворих з підозрою на пухлини бронхів чи легень: морфологічна верифікація діагнозу й визначення місцевого поширення пухлини. Ретельна ендоскопічна оцінка також має фундаментальне значення для визначення доцільності хірургічного втручання і для планування найкращого хірургічного лікування [13].

Використання гнучкої бронхоскопії і бронхоальвеолярного лаважу (BAL) у дослідженні педіатричних пацієнтів з аномаліями дихальних шляхів та

Таблиця

Методи діагностики пухлинних утворень легень у дітей

Методики діагностики	n	%
Рентгенологічне обстеження	258	100
КТ	187	72,5
МРТ	18	7
ПЕТ-КТ	48	18,6
УЗД	6	2,3
Бронхоскопія	174	67,4
Торакоскопія	6	2,3
Морфологічне дослідження	258	100
Загальноклінічне обстеження	258	100

новоутвореннями легень і бронхів є незамінним методом у багатьох країнах [20]. Бронхоскопія дозволяє здійснювати пряму візуалізацію трахеї і бронхів за допомогою жорсткої відкритої трубчастої бронхоскопії або гнучкої волоконної сфери [11]. Детальна оцінка дихальних шляхів з бронхоскопією дає переваги перед іншими діагностичними засобами та дозволяє проводити такі інтервенційні процедури, як біопсія уражень, видалення сторонніх тіл, дилатації стенозу та отримання зразків для цитологічного і мікробіологічного аналізу. Бронхоскопія може виконуватися жорсткими або гнучкими інструментами (фібробронхоскопія, ФБС) залежно від потреб пацієнтів і дає можливість взяти матеріал на мікробіологічне і цитологічне дослідження (бронхіальні і бронхіально-альвеолярні промивні води, браш-біопсія, трансбронхіальна голкова біопсія лімфатичних вузлів (найкраще під контролем внутрішньобронхіального УЗД) та гістологічне дослідження (біопсія стінки бронха, трансбронхіальна біопсія легені).

Дитячі дихальні шляхи помітно відрізняються від дорослих. Вони менші за розміром; гортань і трахеальна частка більші, ніж у дорослих, а надгортанник є вужчим та розташований далі [15]. Тому тип бронхоскопії слід обирати не тільки за показаннями, а й враховуючи процедуру конкретних видів бронхоскопії. Фібробронхоскопія дозволяє отримати анатомічну та динамічну інформацію про дихальні шляхи та дає можливість відбору рідини та тканин з дистальних дихальних шляхів для цитологічних та мікробіологічних досліджень [21]. Здійснюється при легкій садації або загальній анестезії. Під час процедури пацієнт може спонтанно дихати при невеликій трубці і за деяких обставин може знадобитися вентиляція з позитивним тиском. Вентиляцію можна також здійснювати через ларингеальну маску, носоглоткову або ендотрахеальну трубку [6,19]. Дитячий гнучкий бронхоскоп

має розмір від 1,8 до 4,9 мм з каналами всмоктування. Біопсійні щипці та цитологічні щітки також доступні для бронхоскопів розміром 3,5 мм і більше [18,26]. Бронхоскоп розміром 3,5 мм можна використовувати для новонароджених, дітей і дорослих. Він також має всмоктуючі порти для BAL, але вони мають обмежену роль у видаленні чужорідного тіла. Тільки невеликі поверхневі тканини можуть бути відібрані з бронхоскопами 3,5 мм. Бронхоскоп розміром 4,7 мм можна використовувати у дітей старше 6 років. Ускладненнями бронхоскопії можуть бути гіпоксемія, пневмоторакс, кровотеча з дихальних шляхів, спазм бронхів, травма носоглотки, гортані, трахеї і бронхів, які сьогодні зустрічаються рідко.

У рамках даного огляду нами було проведено ретроспективне дослідження історій хвороб 258 пацієнтів дитячого віку, оперованих з приводу пухлин та метастатичного ураження легень, на базі відділення дитячої торакальної хірургії Київської клінічної лікарні №17 та на базі відділення дитячої онкології Національного інституту раку (м. Київ) за період з 2000 до 2016 рр. Метою було визначити, які ж саме методи найчастіше використовуються в сучасній вітчизняній онкології для діагностики пухлинних уражень легень. Вік хворих коливався від 2 до 18 років ($9,5 \pm 3,4$), гендерний розподіл представлений як 1:1.

Методи обстеження хворих з пухлинами бронхів і легень залежали від стадії хвороби і загального стану дітей. Як видно з таблиці, усім пацієнтам проводили загальноклінічне дослідження та застосовували рентгенологічне обстеження, включаючи рентгенографію, рентгеноскопію у дітей старшого віку, КТ. Для уточнення морфології пухлини всім пацієнтам проводили біопсію з наступним гістологічним дослідженням. Основними методами дослідження для постановки діагнозу були КТ (МСКТ чи ВРКТ) – 72% пацієнтів та бронхоскопія (67,4%), що дозволяє встановити локалізацію основи пухлини, її діаметр, рухливість і вид. Також метод МСКТ (бронхографія) дає можливість уточнити локалізацію і розміри пухлини, ступінь обтурації просвіту бронха та ускладнення. Щодо таких методів, як МРТ, УЗД та торакоскопія, то вони застосовувались у незначній кількості пацієнтів (7 та по 2,3% відповідно). ПЕТ-КТ було проведено 48 (18,6%) пацієнтам, при цьому у 18 дітей саме завдяки цьому методу було виявлено метастази та пухлини. Пояснити незначну кількість обстежених цим методом дітей можна високою вартістю методу та, поки що, недостатньою поширеністю.

Огляд

Висновки

1. Проблема діагностування новоутворень легень у дітей залишається актуальною, незважаючи на постійний розвиток нових методик виявлення захворювання.

2. Ендоскопічні дослідження, зокрема бронхоскопія, відіграють центральну роль у діагностиці і початковому лікуванні новоутворень.

3. Серед ретроспективно досліджених дітей основними методами для постановки діагнозу були КТ (72%) та бронхоскопія (67,4%), що дозволило встановити локалізацію основи пухлини, її діаметр, рухливість і вид.

4. Позитронно-емісійну томографію/комп'ютерну томографію було проведено 48 (18,6%) пацієнтам (18,6%), при цьому у 18 дітей саме завдяки цьому методу було виявлено метастази.

Література

- Клюсов ОМ, Фірсова ММ, Осинський ДС та ін. (2012). Застосування поєданого ПЕТ-КТ дослідження в діагностиці онкологічних захворювань. *Онкологія*. 14;1.
- Костроміна ВП, Стриж ВО, Ломтева ЛФ, Мельник КО. (2010). Диференціальна діагностика кулястих утворень легень у дітей. *Дитячий лікар*, 3(5).
- Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»: наказ МОЗ України від 17.09.2007 №554. <http://www.moz.gov.ua>.
- Сокур ПП, Кравчук БО. (2013). Повторні хірургічні втручання у дітей при захворюваннях органів дихання та межистиння. *Український пульмонологічний журнал*. 3:221–222.
- Щербина ОВ, Москалец АІ. (2011). Теоретические и клинико-методические аспекты позитронной эмиссионной томографии. *Онкология*. 13; 3(49):251–5.
- Bailey AG, Valley RD, Azizkhan RG et al. (1992). Anaesthetic management of infants requiring endobronchial argon laser surgery. *Can J Anaesth*. 39:590–3.
- Bury T, Dowlati A, Paulus P et al. (1996). Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J*. 9:410–4.
- Cohen MC, Kaschula RO. (1992). Primary pulmonary tumors in childhood: a review of 31 years' experience and the literature. *Pediatr Pulmonol*. 14:222–232.
- Dakshesh H. (2009). Parikh Pediatric Thoracic Surgery. *Lung Tumors*.
- Dishon MK, Kuruvilla S. (2008). Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 132:1079–1103.
- Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D et al. (2009, Jan). Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 10(1):80–4.
- Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. (2007). Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*. 11(44): III–IV.
- Gupta N, Gill H, Graeber G et al. (1998). Dynamic positron emission tomography with F-fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest*. 114:1105–11.
- Husain NA, Kumar V. *The Lung* (2004). In: Kumar V, Abbas KA, Fausto N, (Eds). *Pathologic Basis Of Diseases*. Pennsylvania: Elsevier: 759.
- Jacobs IN. *Bronchoscopy* (2011). In: Mattei P. (Editor). *Fundamentals of Pediatric Surgery*. New York: Springer:185–94.
- Juweid ME, Cheson BD. (2006). Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 354:496–507.
- Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. (2003). Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 348:2500–7.
- Masters IB, Cooper P. (2002). Paediatric flexible bronchoscopy. *J Paediatr Child Health*. 38:555–9.
- Pérez-Frías J, Moreno Galdó A, Pérez Ruiz E et al. (2011). Pediatric bronchoscopy guidelines. *Arch Bronconeumol*. 47:350–60.
- Rizzardi G, Bertolaccini L, Terzi A. (2011). Bronchial Carcinoid Tumours in Children—A Review January 2011 *European Oncology and Haematology*. 07(03).
- Sinha V, Gurnani D, Barot DA. (2014). A study of applications of rigid bronchoscopy in pediatric patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 66:142–4.
- Subhalakshmi S, Uttara C, Ranjana B, Kuntal B, Sugata B. (2011, Oct–Dec). Primary pulmonary neoplasms in children: A report of five cases. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 32(4):223–226. doi 10.4103/0971-5851.95146
- Tischer W, Reddemann H, Herzog P et al. (1987). Experience in surgical treatment of pulmonary and bronchial tumours in childhood. *Prog Pediatr Surg*. 21:118–135.
- Weldon CB, Shamberger RC. (2008, Feb). Pediatric pulmonary tumors: primary and metastatic. *Semin Pediatr Surg*. 17(1):17–29.
- Welsh JH, Maxson T, Jaksic T, Shahab I, Hicks J. (1998). Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma in childhood and adolescence: case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 45:265–273.
- Wood RE, Daines C. (2012). Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients. In: Wilmott RW, Bush A, Boat TF. (Eds.). *Kending and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Eight edition. Philadelphia: Saunders: 94–109.

Відомості про авторів:

Білоконь Олег Вікторович – лікар-онколог дитячий відділення дитячої онкології Національного інституту раку, аспірант кафедри торакальної хірургії та пульмонології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2018 р., прийнята до друку 12.03.2019 р.