

Дустарін у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

В.А. Слободянюк

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

На сьогодні залишається актуальною проблема лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ).

ДГПЗ – асоційоване з віком хронічне прогресуюче захворювання. Особливо це стосується чоловіків віком понад 50 років. Згідно з демографічними даними ВООЗ, населення планети старішає, отже прогнозується ріст захворюваності на ДГПЗ, що призводить до вираженого зниження якості життя за рахунок порушення функції нижніх сечовивідних шляхів – симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ).

Тактика лікування ДГПЗ еволюціонувала від оперативного втручання до консервативної терапії. У лікуванні ДГПЗ патогенетично виправданим є призначення інгібіторів 5 α -редуктази, які впливають на патогенетичні ланки захворювання, знижують концентрацію дигідротестостерону та індукують апоптоз епітеліальних клітин ПЗ.

Мета дослідження: визначення ефективності лікування ДГПЗ дутастеридом, що належить до групи інгібіторів 5-альфа-редуктази.

Матеріали та методи. Було обстежено 58 хворих на ДГПЗ віком від 52 до 75 років. Учасники дослідження були розподілені на дві групи. Пацієнти першої групи отримували дутастерид протягом 6 міс, другої групи – протягом 12 міс.

Усім пацієнтам проведено комплексне амбулаторне обстеження лабораторними та інструментальними методами діагностики, а саме: оцінка скарг за Міжнародною шкалою IPSS, оцінка якості життя за шкалою QoL, пальцеве ректальне дослідження та УЗД ПЗ, УЗД сечового міхура, урофлоуметрія, рівень простатспецифічного антигену (ПСА), загальні аналізи крові та сечі, визначення креатиніну та сечовини. Урофлоуметрія дозволила оцінити показник уродинаміки, виявити та визначити ступінь порушення процесу сечовипускання.

Результати. Позитивний ефект від лікування дутастеридом спостерігався у пацієнтів обох груп, але кращі показники були в другій групі. У хворих спостерігався регрес СНСШ, зменшувались об'єм ПЗ та залишкова кількість сечі.

Висновки. Проведене дослідження продемонструвало, що дутастерид є ефективним засобом в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), який діє на механізм розвитку гіперплазії. Препарат добре переноситься хворими. Ефект від лікування дутастеридом досягається завдяки безперервному та довготривалому його застосуванню.

Своєчасна діагностика ДГПЗ та її лікування дозволять зупинити патологічний процес і повернути чоловіку нормальну якість життя.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, медикаментозна терапія, інгібітор 5 α -редуктази, дутастерид.

Dustarin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia

V.A. Slobodyanyuk

Today the problem of treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) is the actual one.

BPH is an age-related chronic progressive disease. It is especially relevant for men over the age of 50 years. According to WHO demographic data, the world's population is becoming older, so the incidence of BPH is going to increase, that leads to a significant decline in quality of life due to dysfunction of the lower urinary tract and the presence of lower urinary tract symptoms (LUTS).

The management of BPH has evolved from surgery to conservative therapy. The use of 5 α -reductase inhibitors, which affects the pathogenetic links of the disease, reduces the concentration of dihydrotestosterone and induces the apoptosis of epithelial cells of the prostate, is pathogenetically justified in the treatment of BPH.

The objective: to study the effectiveness of treatment of BPH with dutasteride, which belongs to the group of 5 α -reductase inhibitors.

Materials and methods. 58 patients with BPH 52-75 years old were examined. The persons were divided into two groups. The patients in the first group received dutasteride for 6 months, the second group – for 12 months.

All patients were examined ambulatory by the laboratory and instrumental diagnostic methods: an assessment of complaints by the International Prostate Symptom Score (IPSS), an assessment of the quality of life by the QoL scale, digital rectal and ultrasound examinations, bladder ultrasound examination, uroflowmetry, prostate-specific antigen level, general blood and urinary tests, determination of creatinine and urea. Uroflowmetry assessed the rate of urodynamics, identified and determined the degree of urinary disorders.

Results. A positive effect of dutasteride treatment was observed in patients of both groups, but the best results were in the second group. The regression of LUTS, decreased pancreatic volume and residual urine output were in the patients.

Conclusions. The results of the research demonstrated that dutasteride is an effective agent in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH), which acts on the mechanism of hyperplasia. The drug is well tolerated by patients. The effect of dutasteride treatment is achieved through its continuous and long-term use.

The timely diagnosis of BPH and its treatment will allow to stop the pathological process and return the man to a normal quality of life.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, drug therapy, 5 α -reductase inhibitor, dutasteride.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – хронічне прогресуюче захворювання, що виникає внаслідок розростання періуретральної залозистої зони простати і/або стромальних компонентів, що спричинює обструкцію нижніх сечових шляхів. ДГПЗ значно поширене серед чоловіків віком понад 50 років, суттєво впливає на стан здоров'я та якість життя. ДГПЗ виявляють у 50% чоловіків віком до 60 років, у 90% – віком до 85 років. Цю патологію виявляють у понад 40% від числа усіх захворювань чоловіків віком понад 50 років [1, 2]. Це, безумовно, виводить ДГПЗ в низку медичних і соціальних проблем. За демографічними даними ВООЗ, населення планети старішає, отже прогнозується ріст захворюваності [3–5].

На сьогодні чітко доведена андрогензалежність росту тканини ПЗ. Основним андрогеном є тестостерон (Т), але андрогеном, що активно діє безпосередньо у ПЗ, є дигідротестостерон (ДГТ), який утворюється з Т під впливом 5 α -редуктази. У ПЗ концентрація ДГТ значно вища за Т і зв'язок з андрогенрецепторами набагато сильніший. Висока концентрація ДГТ у ПЗ зберігається протягом усього життя чоловіка, чого не можна сказати відносно рівня Т у сироватці крові, який з роками знижується. Саме ДГТ відводиться основна роль у регуляції прямої і непрямой модуляції процесів клітинної проліферації, диференціації та апоптозу [6].

Гормональна природа розвитку ДГПЗ не викликає сумніву, проте деякі автори вказують на більш складний характер патогенезу цього захворювання. Головним у подібному ствердженні є відсутність прямої залежності між ступенем збільшення ПЗ і вмістом в ній ДГТ. Отримані докази того, що додатковою ланкою в патогенезі є хронічне запалення. Доведений зв'язок між наявністю його гістологічних ознак у ПЗ і вираженістю клінічної симптоматики, що оцінювалась за Міжнародною шкалою IPSS. ДГПЗ у 2,4 раза частіше розвивається у пацієнтів, яким раніше діагностували хронічний простатит, тобто останній можна розглядати як ранній маркер подальшого розвитку ДГПЗ.

Що стосується механізму впливу хронічного запалення на розвиток ДГПЗ, то відомо наступне. Під час запалення у стромі ПЗ утворюються інфільтрати, що складаються в основному із Т- та В-лімфоцитів і макрофагів. У них продукуються цитокіни (ІЛ-2, 6, 8, 15 та γ -інтерферон), які підсилюють проліферацію клітин ПЗ, зокрема фібробластів. Клітини, що межують з вогнищем запалення, гинуть (механізм остаточно невідомий), а їх місце займають ділянки стромальної гіперплазії. Пов'язують такий вплив запалення на проліферацію ПЗ з віковим послабленням імунної системи і як результат – пошкодження супресорних клітин. Це спричинює поступову інфільтрацію ПЗ лімфоцитами і запускає каскад подій, які призводять до розвитку ДГПЗ. У хворих на ДГПЗ реєструють і підвищення С-реактивного білка [7–9].

Основні фактори ризику прогресування ДГПЗ:

- вік,
- зміни гормонального статусу,

- об'єм передміхурової залози ≥ 30 см³,
- показник за Міжнародною системою оцінки захворювань ПЗ IPSS (International Prostate Symptom Score) ≥ 7 ,
- рівень ПСА сироватки крові $\geq 4,0$ нг/мл.

Наявність у пацієнта одного чи декількох факторів значно збільшує вірогідність прогресування захворювання. Внаслідок прогресування ДГПЗ можуть виникати такі ускладнення, як гостра затримка сечовипускання, інфекції сечових шляхів, ниркова недостатність, поява дивертикулів і каменів сечового міхура [10].

На сьогодні відомо, що часто ДГПЗ зустрічається у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння. Є багато робіт, в яких підкреслюється важлива роль метаболічних факторів у неухильному прогресуванні ДГПЗ, якщо відсутня їхня своєчасна корекція [11–13]. Розвиток ДГПЗ у сучасних чоловіків посилює гіподинамія, що провокує застій крові. Фізична активність знижує ризик розвитку симптомів на 29%, у той час як індекс маси тіла понад 30 підвищує їх на 41%. Негативний вплив має і відповідне харчування, а саме – застосування тваринних жирів, які багаті на вміст насичених жирних кислот, що спричинюють структурні зміни фосфоліпідів мембран [14–16].

Проявляється ДГПЗ низкою симптомів, які об'єднують під загальною назвою «симптоми нижніх сечових шляхів» (СНСШ). Поділяють ці симптоми на три групи:

- іритативні (симптоми фази «накопичення»),
- обструктивні (симптоми фази «випорожнення»),
- постміктурічні (симптоми після випорожнення) [17, 18].

Не дивлячись на наукові досягнення в плані вивчення ДГПЗ, ця патологія не перестає цікавити урологів. Тактика лікування ДГПЗ еволюціонувала від оперативного втручання до консервативної терапії. На сьогодні саме медикаментозне лікування відіграє головну роль. Запропоновані різні варіанти медикаментозного лікування пацієнтів із ДГПЗ як у вигляді монотерапії, так і в комбінації лікарських форм. Постійно розширюється спектр лікарських засобів, які впливають, що надзвичайно важливо, на патогенетичні ланки цієї серйозної патології. Увагу приділяють інгібіторам 5 α -редуктази, її ізоферментам I та II типів. Ізофермент I типу переважають у шкірі та печінці, і ДГТ потрапляє у ПЗ через системний кровотік. Ізофермент II типу знаходиться у ПЗ і відповідає за утворення ДГТ безпосередньо у ПЗ. Одним із препаратів цієї групи є Дустарін, зареєстрований наказом МОЗ України (реєстраційне посвідчення №UA /18478/01/01).

Мета дослідження: аналіз та оцінювання ефективності лікування ДГПЗ препаратом Дустарін.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 58 пацієнтів з ДГПЗ віком від 52 до 75 років (середній вік – 62,5 року). Усім хворим було проведено комплексне амбулаторне обстеження: збір скарг та їх оцінювання за Міжнародною

шкалою IPSS, вивчення анамнезу, оцінювання якості життя за шкалою QoL, пальцеве ректальне дослідження та УЗД ПЗ для визначення її об'єму, УЗД сечового міхура для визначення об'єму залишкової сечі, урофлоуметрія (УФМ) для уточнення максимальної об'ємної швидкості потоку сечі, загальні аналізи крові та сечі, рівень простатспецифічного антигену (ПСА), рівні креатиніну і сечовини.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік понад 50 років,
- об'єм ПЗ ≥ 30 см³,
- рівень ПСА у сироватці крові $\leq 3,5$ нг/мл,
- максимальна швидкість сечовипускання за даними УФМ ≤ 15 мл/с,
- об'єм залишкової сечі < 250 мл.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- середнє збільшення ПЗ,
- склероз ПЗ,
- наявність каменів та дивертикул сечового міхура,
- стриктури сечівника.

Усім пацієнтам з ДГПЗ провели монотерапію інгібітором 5 α -редуктази – Дустаріном, по 0,5 мг 1 раз на добу. Учасники дослідження були поінформовані щодо необхідності постійного і регулярного вживання препарату, бо в іншому випадку захворювання буде прогресувати, не дивлячись на лікування. Залежно від тривалості застосування Дустаріна хворі були розподілені на дві групи:

I група – 25 (43,1%) пацієнтів, курс лікування у яких тривав 6 міс,

II група – 33 (56,9%) пацієнтів, курс лікування у яких тривав 12 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час первинного звернення усі хворі скаржились на наявність помірно виражених іритативних, обструктивних та постміктурних симптомів:

- часте денне та нічне сечовипускання,
- утруднене сечовипускання,
- сечовипускання тонким, уривчастим і слабким струменем,
- відчуття неповного випорожнення сечового міхура,
- підкапування залишків сечі.

Сумарний бал симптоматики за шкалою IPSS до початку застосування Дустаріна становив $16,5 \pm 2,1$ бала (у I групі – $16,3 \pm 2,8$, у II групі – $16,7 \pm 3,1$). Середній показник якості життя за шкалою QoL до початку лікування становив $4,5 \pm 0,7$ бала (у I групі – $4,3 \pm 0,3$ бала, у II групі – $4,2 \pm 0,7$ бала). За даними УЗД, об'єм передміхурової залози становив $57,5 \pm 8,9$ см³ (у I групі – $55,2 \pm 7,2$ см³, у II групі – $57,8 \pm 6,7$ см³). Кількість залишкової сечі в сечовому міхурі у середньому становила $78,7 \pm 15,8$ мл (у I групі – $78,3 \pm 20,1$ мл, у II групі – $80,1 \pm 10,5$ мл). Максимальна швидкість сечовипускання при урофлоуметрії у середньому становила $9,1 \pm 1,5$ мл/с (у I групі – $8,9 \pm 3,2$ мл/с, у II групі – $9,2 \pm 2,1$ мл/с). Рівень ПСА у середньому становив $3,2 \pm 0,3$ нг/мл.

Позитивний ефект від лікування Дустаріном спостерігався в обох групах хворих, але кращі показники були у пацієнтів II групи, де лікування тривало 12 міс. В обох групах спостерігався регрес симптомів нижніх сечових шляхів (таблиця).

Усі пацієнти відзначали зменшення вираженості дизурії та покращення самопочуття. Помітно підсилювався струмінь сечі, зменшилась частота нічних сечовипускань. В обох групах пацієнтів спостерігалось зменшення показника IPSS, більш виражене у II групі. Аналогічна закономірність простежується і в динаміці показників QoL. Розмір ПЗ відіграє важливу роль у розвитку клінічних проявів ДГПЗ. Виразеність СНСШ та інфравезикальної обструкції безпосередньо пов'язана зі ступенем гіперплазії ПЗ. В обох групах, особливо у II групі, спостерігали зменшення об'єму ПЗ.

Зазначене вище повністю узгоджується з дослідженнями інших авторів і пояснюється редукцією залозистої тканини ПЗ внаслідок пригнічення утворення ДГТ під впливом інгібіторів 5 α -редуктази, яким є Дустарін [19]. Звідси і покращення клінічної симптоматики. Характерною для інгібіторів 5 α -редуктази є здатність зменшувати рівень ПСА. У всіх учасників дослідження вихідний рівень ПСА був у нормі, тому в подальшому при лікуванні його не вимірювали.

Раннім методом діагностики патології ПЗ є урофлоуметрія (УФМ). За наявності обструктивних симптомів характерною ознакою при УФМ вважається зниження максимальної швидкості потоку сечі та збільшення часу сечовипускання. Максимальна швидкість потоку сечі зростала після лікування в обох групах, особливо у пацієнтів II групи.

Результати лікування Дустаріном хворих на ДГПЗ залежно від тривалості курсу лікування

Критерії оцінювання ефективності лікування	Група хворих			
	I група, n=25		II група, n=33	
	Вихідні дані	Через 6 міс лікування	Вихідні дані	Через 12 міс лікування
IPSS, бали	16,5 \pm 2,1	14,0 \pm 3,0	16,7 \pm 2,1	11,5 \pm 2,2
QoL, бали	4,3 \pm 0,3	3,6 \pm 0,4	4,2 \pm 0,7	2,1 \pm 0,8
Об'єм передміхурової залози, см ³	55,2 \pm 7,2	53,5 \pm 6,8	57,8 \pm 6,7	50,3 \pm 7,2
Кількість залишкової сечі, мл	78,3 \pm 20,1	63,0 \pm 15,2	80,1 \pm 10,5	54,9 \pm 11,5
Максимальна швидкість сечовипускання, мл/с	8,9 \pm 3,2	10,6 \pm 3,0	9,2 \pm 2,1	12,7 \pm 1,6

Слід відзначити, що протягом перших двох місяців вживання препарату клінічні симптоми практично не змінювались. Поліпшення стану хворих починалось з третього місяця, що підкреслює необхідність тривалого застосування Дустаріна. За весь період спостереження у хворих практично не зафіксовано побічних ефектів. Пов'язано це, вірогідно, з механізмом дії Дустаріна. Він впливає і на I, і на II тип ізоферментів 5 α -редуктази на відміну від інших інгібіторів, які пригнічують тільки ізофермент II типу. Така дія Дустаріна сприяє зменшенню об'єму ПЗ і як результат – зменшення СНСШ.

Отже, проведене нами дослідження продемонструвало, що значущий лікувальний ефект інгібітору 5 α -редуктази Дустаріна, який застосовували в якості монотерапії, проявляє себе при довготривалій та безперервній терапії. Це доведено і по відношенню до інших інгібіторів цього ферменту [20]. Дустарін зменшує розмір ПЗ, попереджає прогресування ДГПЗ і, що важливо, добре переноситься пацієнтами.

ВИСНОВКИ

1. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є актуальною медичною проблемою, яку виявляють у значній частині чоловіків середнього та похилого віку.

2. Важливе місце у медикаментозній терапії хворих на ДГПЗ належить інгібіторам 5 α -редуктази. Представником цієї групи є **Дустарін**, що діє на ізоферменти 5 α -редуктази I та II типу.

3. **Дустарін** як засіб монотерапії є ефективним препаратом. Він знижує характерні для ДГПЗ клінічні прояви, ризик прогресування, покращує якість життя та добре переноситься хворими.

4. Ефект від лікування **Дустаріном** досягається при безперервному та довготривалому його застосуванні.

Продовження подібних досліджень, вивчення різних схем довготривалої терапії ДГПЗ – актуальна задача, вирішення якої дозволить розробити оптимальну тактику лікування пацієнтів з цією серйозною патологією.

Відомості про автора

Слободянюк Вадим Анатолійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

Information about author

Slobodyanyuk Vadim A. – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- De Nunzio C, RoehrBorn CG, Anderson K-E, McVary KT. Erectile dysfunction and urinary tract symptoms. Eur Urol Focus. 2017;4(12):352-63. doi: 10.1016/j.euf.2017.11.004
- Kalinina SN, Burlaka OO, Aleksandrov MS. Diagnostika i lecheniye simptomov nizhnikh mochevykh putey i erektilnoy disfunktsii u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy. Urol vedomosti. 2018;1(8):26-33.
- Alyayev YUG. Bolezni predstavitel'noy zhelezy. Moskva: GEOTAR – Media; 2009. 240 s.
- Gorpinchenko II, Gurzhenko YUN, Spiridonenko W, Kostyuchenko SA, Kravoskiy VM. Issledovaniye effektivnosti preparata Tamsin Forte v lechenii muzhchin s dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy. Zdorov'ye muzhchiny. 2017;60(1):79-81.
- Simone A, Aouh F, Roumeguere T, Porpiglia F, Tubaro A. New treatment strategies for benign prostatic hyperplasia in the frail elderly population: a systematic review. Minerva Urol Nephrol. 2017;69(2):19-32. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02743-0
- Kristofer Vu, Anil Kapur Dutasterid dlya lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii prostaty. Mneniye eksperta. Farmakoter. 2013;14(10):1339-408.
- Sauver JL, Jacobson DJ, Mc.Gree ME. Association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2007;177(Suppl.4):497. doi: 10.1016/j.jurology.2007.11.155
- Kramer G, Mitteregger H, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? Europ. Urol. 2007;51(5):1202-16. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011
- Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, Tangen CM, White E, Lin DW. Biomarkers of systemic inflammation and risk, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results of a study on the prevention of prostate cancer. Am J Epidemiol. 2010;171(5):571-82. doi: 10.1093/aje/kwp406
- Anderson DzhB, Rorborm KG, Shalken DzhA, Emberton M. Progressirovaniye dobrokachestvennoy giperplazii prostaty: izucheniye dokazatel'stv i opredeleniya riska. Yevr Urol. 2001;39:390-99.
- Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urological diseases. Rev Urol. 2010;12(4):157-80. doi: 10.1038/nrurol.2011.112
- Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djava B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia - a review. Can J Urol. 2013;20(4):6820-25.
- Yalcınkaya S, Eren E, Eroglu M. Deficiency of vitamin D and elevated aldosterone in prostate hyperplasia. Adv Clin Exp Med. 2014;23(3):44-6. doi: 10.17219/acem/37143
- Parsons JK, Messer K, White M, Barrett-Connor E, Bauer DC, Marshall LM. Obesity increases and physical activity decreases lower urinary tract symptom risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. Eur Urol. 2011;60:1173-180. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.040
- Fok G, Phillips S, Koyama T, Byerly S, Concepcion R, Motley SS. The Relationship between physical activity, lower urinary tract symptoms (LUTS) and prostate volume. BJU Int. 2013;111(1):122-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11287.x
- Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian J Urol. 2017;4(3):148-51. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.004
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015;67(6):1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038
- Trukhan DI, Yurenev GL, Makushin DG, Chusova NA. Simptomy nizhnikh mochevykh putey: differentsial'nyy diagnoz na etape okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2019;3:23-8.
- Iziyev MM, Al-Shukri AS, Tkachuk VN. Sostoyaniye urodynamici nizhnikh mochevykh putey u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy na fone lecheniya dutasteridom. Urol vedomosti. 2017;7(3):28-33. doi: 10.17816/uroved.7328-33
- Kamalov AA, Takhirzade AM. Podkhody k medikamentoznomu lecheniyu patsiyentov s vysokim riskom progressirovaniya dobrokachestvennoy giperplazii predstavitel'noy zhelezy v zavisimosti od soputstvuyushchey erektil'noy disfunktsii. Urol. 2018;3:70-7.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2021. – Дата першого рішення 02.05.2022. – Стаття подана до друку 01.06.2022