

ОСОБЛИВОСТІ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ ЦНС В УМОВАХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОГО СТАЦІОНАРУ ЗА 2014-2023 РОКИ

Т.К. Сагайдак, Н.О. Скороходова

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова: туберкульоз, криптококовий менингоенцефаліт, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, туберкульозний менингоенцефаліт, ВІЛ-інфекція.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 3 (111). С. 25-29.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.5

E-mail:
t.sahaydak.zp@gmail.com

Резюме. Мета дослідження - вивчити особливості летальних випадків при ураженнях ЦНС у хворих на туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 68 історій хвороб хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією, які померли в КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки. Проведено аналіз анамнезу, клініко-рентгенологічних даних, лабораторних показників, заключного клінічного та патолого-анатомічних діагнозів.

Результати дослідження. Рівень летальності у ВІЛ-інфікованих у протитуберкульозному стаціонарі має стійку тенденцію до зниження. У КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки проліковано 1234 хворих на ВІЛ-інфекцію, померло – 214 (17,3%) пацієнтів. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано у 33 (24,6%), у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих. Ураження ЦНС серед померлих були у 68 (31,8%) хворих. При дослідженні медичної документації встановлено, що серед померлих з ураженнями ЦНС переважають чоловіки – 55 (80,9%), жінок – 13 (19,1%), пацієнти молодого віку – 53 (77,9%), старше 45 років – 15 (22,1%) хворих. У структурі уражень ЦНС при летальних випадках переважає туберкульозний менингоенцефаліт – 35 (51,5%), вагома частка криптококового менингоенцефаліту – 18 (26,5%) та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%). Основною причиною, що призводить до летальних наслідків, є пізня діагностика ВІЛ-інфекції – у 26 (38,2%) кількість CD4<50 кл./мкл, 36 (52,9%) пацієнтів не отримували АРТ. Удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи, безкоштовне дослідження КТ, МРТ з метою діагностики у ВІЛ-інфікованих, удосконалення схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу сприяло зниженню летальності при поєднанні ВІЛ і туберкульозу ще в 2014 році – вона становила 24,6%, а в 2023 – 6,8%.

Висновки. Діагностика та лікування захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції потребує комплексного підходу: ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, туберкульозу та уражень ЦНС, удосконалення лікування.

PECULIARITIES OF FATAL CASES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS IN TUBERCULOSIS INPATIENT SETTINGS FOR 2014-2023

T.K. Sahaidak, N.O. Skorokhodova

Key words: tuberculosis, cryptococcal meningoencephalitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, tuberculous meningoencephalitis, HIV infection.

Bukovinian Medical Herald.

Resume. Aim of the work is to study the peculiarities of fatal cases of CNS lesions in patients with tuberculosis against the background of HIV infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of 68 medical histories of tuberculosis patients with HIV infection who died in the CNE "Zaporizhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center" for the years 2014-2023 was carried out. An analysis of the anamnesis, clinical and radiological data, laboratory indicators, final clinical and pathological diagnoses was carried out.

Results. The mortality rate among HIV-infected people in TB hospitals has a steady downward trend. In 2014-2023, 1234 patients with HIV infection were treated at the CNE "Zaporizhia Regional Phthisiopulmonology Clinical Treatment and Diagnostic

Оригінальні дослідження

2024. V. 28, № 3 (111). P. 25-29.

Center", 214 (17.3%) died. In 2014, 33 (24.6%) out of 134 HIV-positive patients died, and in 2023, 3 (6.8%) out of 44 HIV-positive patients died. Central nervous system (CNS) lesions among the dead were noted in 68 (31.8%) patients. The study of medical records found that among those who died with CNS lesions, men prevailed - 55 (80.9%), women - 13 (19.1%), young patients - 53 (77.9%), and 15 (22.1%) patients over 45 years of age. In the structure of central nervous system lesions in patients with active tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis prevails in fatal cases - 35 (51.5%), a significant share of cryptococcal meningoencephalitis - 18 (26.5%) and progressive multifocal leukoencephalopathy - 9 (13.2%). The main reason that leads to fatal consequences is the late diagnosis of HIV infection - in 26 (38.2%) the number of CD4<50 cl./μl, 36 (52.9%) patients did not receive antiretroviral therapy (ART), 18 (26.5%) of patients had been taking ART for a year. Improvement of tuberculosis microbiological diagnosis due to the introduction of the Xpert MTB/RIF® (Ultra) test at all levels of the laboratory network, the introduction of a mandatory test for cryptococci, free CT, MRI examination for the diagnosis in HIV-infected patients, improvement of drug-resistant tuberculosis treatment regimens contributed to the reduction of mortality in case of HIV and tuberculosis combination, which was 24.6% in 2014, and 6.8% in 2023.

Conclusions. *Diagnosis and treatment of CNS diseases in patients with active tuberculosis against the background of HIV infection requires a comprehensive approach: early diagnosis of HIV infection, tuberculosis and lesions of the CNS, improvement of treatment.*

Вступ. ВІЛ-інфекція і туберкульоз часто проходять у тандемі, оскільки навзаєм підсилюють перебіг одна одної. Так, ВІЛ-інфекція, уражаючи імунну систему, призводить до імунодефіциту та створює сприятливі умови для розвитку активних форм туберкульозу як унаслідок інфікування мікобактеріями, так і за рахунок активації ендегенної інфекції. Туберкульоз, що виникає на тлі ВІЛ-інфекції, призводить до прогресування хвороби та збільшення імунодефіциту [1].

Менінгіт є найтяжчим ускладненням туберкульозу, смертність від нього становить 50-60%. Однак його прояви не є специфічними, таким чином існує подвійна проблема в його діагностиці та лікуванні [2].

Опортуністи являються найпоширенішими причинами неврологічних уражень у ВІЛ-інфікованих осіб. Інфекції центральної нервової системи є найбільш небезпечними. Ризик летальності значно підвищує інфікування кількома інфекційними агентами [3].

Діагностика церебральних уражень при ВІЛ-інфекції може бути складною через нетипову клінічну картину та візуалізацію головного мозку при променевому дослідженні, а в деяких випадках узагалі не мати ніяких проявів на МРТ [4,5].

Є дані про те, що прогресуванню опортуністичних інфекцій, зокрема уражаючих ЦНС, у багатьох випадках можна запобігти у випадку своєчасної діагностики. Тому аналіз інфекційних уражень ЦНС є надзвичайно важливим для лікування хворих при коморбідній патології [6,7,8].

Мета роботи – вивчити особливості летальних випадків при ураженні ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз 68 історій хвороб хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією, які

померли в КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки. Проведено аналіз анамнезу, клініко-рентгенологічних даних, лабораторних показників, заключного клінічного та патолого-анатомічних діагнозів.

Результати дослідження та їх обговорення. У КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР за 2014-2023 роки проліковано 1234 хворих на ВІЛ-інфекцію, померло – 214 (17,3%) пацієнтів. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано в 33 (24,6%), у 2018 зі 181 - у 30 (16,6%) пацієнтів, у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих. Рівень летальності в стаціонарі за 2014-2023 роки наведено на рис. 1.

Основною причиною смерті у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції - поліорганна недостатність. Ураження ЦНС серед померлих відзначені у 68 (31,8%) хворих. При дослідженні медичної документації встановлено, що серед померлих з ураженнями ЦНС переважають чоловіки – 55 (80,9%), жінок – 13 (19,1%), пацієнти молодого віку – 53 (77,9%), старше 45 років – 15 (22,1%) хворих, міські жителі – 47 (69,1%).

У випадках є пізня діагностика туберкульозу, хворі надходили до стаціонару у вкрай тяжкому стані. Упродовж кількох місяців хворі мали симптоми, при цьому або не зверталися за медичною допомогою, або проходили неодноразові курси неспецифічної антибактеріальної терапії. Термін перебування в протитуберкульозному стаціонарі від кількох годин до 14 діб був у 26 (38,2%) пацієнтів, від 15 діб до 2 місяців – у 32 (47,1%), більше 2 місяців - у 10 (14,7%) пацієнтів.

Із вперше діагностованим туберкульозом хворих було 29 (42,6%), із повторними випадками захворювання – 13 (19,1%), із лікарсько-стійкими

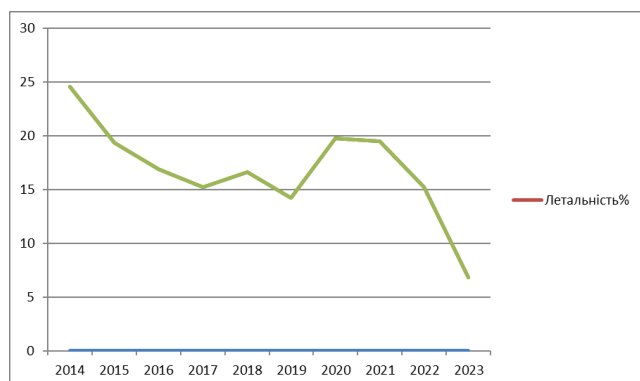


Рис. 1. Рівень летальності хворих на активний туберкульоз та ВІЛ-інфекцію в протитуберкульозному стаціонарі за 2014-2023 роки

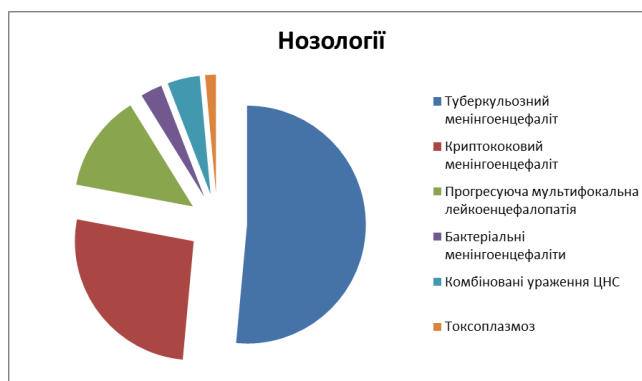


Рис. 2. Структура уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції при летальних випадках

формами туберкульозу – 26 (38,2%).

У ВІЛ-інфікованих при ураженнях ЦНС дисемінований туберкульоз був у 26 (38,2%) випадків, інфільтративний туберкульоз – у 21 (30,9%), туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – у 10 (14,7%).

За останні роки відбулось удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу за рахунок впровадження тесту XpertMTB/RIF® (Ultra) на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи. На практиці лікування коморбідної патології ускладнюється великою імовірністю виникнення несприятливих взаємодій між призначеними лікарськими засобами, що підвищує ризик виникнення побічних реакцій, та сумарні несприятливі ефекти. При лікарсько-стійких формах туберкульозу хворі лікувались за схемою: 8Z Cm Lfx Pt (Et) Cs (± PAS) / 12 Z Lfx Pt(Et) Cs (± PAS), з 2022 року – BPaLM/BPaL.

У ВІЛ-інфікованих розвиваються ураження ЦНС різного генезу: токсоплазмоз, туберкульозний менінгоенцефаліт, бактеріальні менінгоенцефаліти, герпетичний енцефаліт, криптококовий менінгоенцефаліт, герпетичний енцефаліт нейросифіліс, цитомегаловірусний менінгоенцефаліт, ВІЛ-асоційована лімфома. У постановці діагнозу важливу роль відіграє дослідження ліквору методом ПЛР на різні збудники.

Структура уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз при летальних випадках наведена на рис.2. Туберкульоз залишається головною причиною смерті ВІЛ-інфікованих через швидку генералізацію туберкульозу з ураженням ЦНС.

Більше всього було туберкульозного менінгоенцефаліту – 35 (51,5%), криптококового менінгоенцефаліту – 18 (26,5%), прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%), поодинокі випадки комбінованих уражень ЦНС, бактеріальних менінгоенцефалітів та токсоплазмозу.

Складнощі з діагностикою виникають при наявності у хворих прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Характер симптомів залежить від

того, які зони головного мозку уражені патологічним процесом, можуть бути паралічі чи парези кінцівок, розлади чутливості, когнітивні порушення, зорові розлади, порушення мовлення. За даними літератури, інформативним методом візуалізації уражень є МРТ. Основними є наявність поліморфних вогнищ ураження білої речовини обох півкуль головного мозку, ураження мозолистого тіла, мозочка та стовбура головного мозку. Верифікація діагнозу відбувається за допомогою дослідження на наявність вірусу в лікворі, що не доступно в протитуберкульозному закладі.

Складними є випадки комбінованих уражень ЦНС за рахунок атипичного перебігу, неспецифічної картини при дослідженні на МРТ.

Дуже важливою є рання діагностика ВІЛ-інфекції та призначення АРТ. Серед померлих від уражень ЦНС 35 (51,5%) були на диспансерному обліку менше 1 року, лише 6 (8,8%) - більше 10 років. Розподіл померлих за часом диспансерного обліку наведено на рис 3.

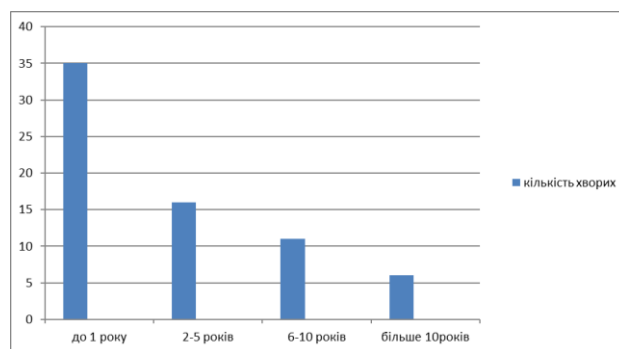


Рис. 3. Розподіл померлих за часом диспансерного обліку

Хворі надходили до протитуберкульозного диспансеру в стадії глибокої імуносупресії - кількість CD4<50 кл./мкл була у 26 (38,2%) випадків. Серед померлих 36 (52,9%) хворих не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів. При поєднанні туберкульозу та ВІЛ-інфекції, особливо при

Оригінальні дослідження

зниженні кількості CD4<50 клітин, клініцист має складне завдання - діагностувати всі локалізації ураження туберкульозом та інші опортуністичні інфекції, провести комбіноване лікування.

Удосконалення мікробіологічної діагностики туберкульозу за рахунок впровадження тесту XpertMTB/RIF® (Ultra) на всіх рівнях лабораторної мережі, впровадження обов'язкового дослідження на криптококи, безкоштовне дослідження КТ, МРТ з метою діагностики у ВІЛ-інфікованих, удосконалення схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу сприяло зниженню летальності при поєднанні ВІЛ і туберкульозу ще у 2014 році – вона становила 24,6%, а в 2023 – 6,8%. Проте пізня діагностика ВІЛ-інфекції – хворі надходили до протитуберкульозного диспансеру в стадії глибокої імуносупресії [кількість CD4<50 кл./мкл була у 26 (38,2%) випадків, не обстежувались – 15 (22,1%)] сприяє розвитку уражень ЦНС у хворих на ВІЛ і туберкульоз. Серед померлих 36 (52,9%) хворих не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів.

Незважаючи на високу ефективність первинних схем лікування хворих на ВІЛ-інфекцію, такий чинник, як пізній початок терапії, має значний вплив на перебіг захворювання і розвиток несприятливих подій. Пізнє призначення терапії є одним із предикторів, що значно погіршує виживання пацієнтів і прогнозує несприятливий клінічний перебіг у хворих на ВІЛ [9,10].

Серед померлих у 18 (26,5%) хворих був криптококовий менінгоенцефаліт. Розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) допомогло запобігати розвитку імуносупресії у багатьох ЛЖВ, криптококовий менінгоенцефаліт, як і раніше, залишається частою опортуністичною інфекцією в Україні. При цьому, не вирішена проблема ефективного і безпечного лікування [11,12,13].

У протитуберкульозному стаціонарі виникають складнощі з діагностикою у хворих на прогресуючу

мультифокальну лейкоенцефалопатію. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія – це демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, викликане реактивацією вірусу JC. ВІЛ-інфекція є основною передумовою для розвитку цього захворювання, кількість якого в останні роки виросло в 50 разів. На сьогоднішній день не існує ефективної стратегії лікування цієї патології [14,15,16].

Діагностика та лікування захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції потребує комплексного підходу: ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, туберкульозу та уражень ЦНС, удосконалення лікування.

Висновки

1. Рівень летальності у ВІЛ-інфікованих у протитуберкульозному стаціонарі має стійку тенденцію до зниження. У 2014 році зі 134 хворих летальні випадки зафіксовано в 33 (24,6%), у 2018 зі 181 - у 30 (16,6%) пацієнтів, у 2023 році зі 44 – у 3 (6,8%) ВІЛ-інфікованих.

2. У структурі уражень ЦНС у хворих на активний туберкульоз при летальних випадках переважає туберкульозний менінгоенцефаліт – 35 (51,5%), вагома частка криптококового менінгоенцефаліту – 18 (26,5%) та прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – 9 (13,2%), поодинокі випадки комбінованих уражень ЦНС, бактеріальних менінгоенцефалітів та токсоплазмозу.

3. Основною причиною, що призводить до летальних наслідків, є пізня діагностика ВІЛ-інфекції. Серед померлих від уражень ЦНС 35 (51,5%) хворих були на диспансерному обліку менше 1 року, у 26 (38,2%) хворих кількість CD4<50 кл./мкл, 36 (52,9%) пацієнтів не отримували АРТ, приймали АРТ до року – 18 (26,5%) пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень.

Удосконалення діагностики та лікування комбінованих захворювань ЦНС у хворих на активний туберкульоз на тлі ВІЛ-інфекції.

References

1. Vinnytska OV, Klymanska LA, Golubovska OA. Comparative characteristics of the clinical and epidemic situation with co-infection of hiv and tuberculosis in Kyiv in the pre-pandemic period and during the Full-Scale War in 2022. *Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection*. 2023;3:86-92. DOI: 10.30978/tb-2023-3-86.
2. Liskina IV, Melnyk OA, Zahaba LM, Kuzovkova SD, Melnyk OL. Morfolohichna diahnozytyka infektsiinykh urazhen' sered vil-infikovanykh patsientiv z patolohiieiu orhaniv hrudnoi porozhnyny [Morphological diagnostics of infectious diseases among HIV-infected patients with thoracic pathology]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymental'noi medytsyny*. 2020;3:126-34. DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11592. (in Ukrainian).
3. Lytvyn KYu, Shostakovych-Koretska LR, Chykarenko ZO, Kushnierova OA, Budaeva IV, Bilokon OO. Clinical parallels in infectious diseases of the central nervous system in patients with HIV. *International Medical Journal*. 2020;1:83-7. DOI: 10.37436/2308-5274-2020-1-18. (in Ukrainian).
4. Sakai M, Higashi M, Fujiwara T, Uehira T, Shirasaka T, Nakanishi K, et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: Diagnosis by pattern recognition in daily practice. *Jpn J Radiol*. 2021;39(11):1023-38. DOI: 10.1007/s11604-021-01150-4.
5. Dian S, Hermawan R, van Laarhoven A, Immaculata S, Hanggono Achmad T, Ruslami R, et al. Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0241974. DOI: 10.1371/journal.pone.0241974.
6. Dunphy L, Palmer B, Chen F, Kitchen J. Fulminant diffuse cerebral toxoplasmosis as the first manifestation of HIV infection. *BMJ Case Reports*. 2021;14(1):e237120. DOI: 10.1136/bcr-2020-237120.
7. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023;117(1):14-23. DOI: 10.1080/20477724.2022.2083977.
8. Ramachandran PS, Ramesh A, Creswell FV, Wapniarski A, Narendra R, Quinn CM, et al. Integrating central nervous system metagenomics and host response for diagnosis of tuberculosis meningitis and its mimics. *Nat Commun*. 2022;13(1):1675. DOI: 10.1038/s41467-022-29353-x.

9. Shevelova OV, Shostakovich-Koretska LR, Lytvyn KYu, Kushnierova OA. Impact of delayed initiation of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Tuberculosis Lung Diseases HIV Infection. 2022;3:34-8. DOI: 10.30978/tb2022-3-34.
10. Oprea C, Ianache I, Vasile S, Costescu C, Tardei G, Nica M, et al. Brain opportunistic infections and tumors in people living with HIV - still a challenge in efficient antiretroviral therapy era. J Neurovirol. 2023;29(3):297-307. DOI: 10.1007/s13365-023-01135-1.
11. Ninan M, Suresh C, Zachariah A, Michael J. Cryptococcosis with tuberculosis: Overlooked coinfections. J Glob Infect Dis. 2021;13(3):139-41. DOI: 10.4103/jgid.jgid_330_20.
12. Nikolayeva OD, Sainchuk AA, Liskina IV, Zahaba LM. Vypadok heneralizovanoi kryptokokovoi infektsii u VIL-infikovanoho khvoroho v poiednanni iz tsytomehalovirusnoiu infektsiieiu ta tuberkul'ozom [A case of generalized cryptococcal infection in an HIV-infected patient with coinfections of cytomegalovirus and tuberculosis]. Tuberkul'oz Lehenevi khvoroby VIL-infektsiia. 2023;4:70-6. DOI: 10.30978/tb2023-4-70. (in Ukrainian).
13. Myroshnychenko DV, Zhyvytsia DH. Efektyvnist' i bezpeka al'ternatyvnykh skhem likuvannia patsiiientiv z kryptokokovym meningoentsefalitom ta VIL-infektsiieiu [Effectiveness and safety of alternative treatment for patients with cryptococcal meningoencephalitis and HIV infection]. Infektsiini khvoroby. 2021;3:27-32. DOI: 10.11603/1681-2727.2021.3.12489.
14. de Abrão C, Silva LR, Souza LC, Bisso N de, Turchi MD, Guilarde AO. AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;54:e02522020. DOI: 10.1590/0037-8682-0252-2020.
15. Wang M, Zhang Z, Shi J, Liu H, Zhang B, Yan J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient was diagnosed by 3 times lumbar punctures and 2 times brain biopsies. J Neurovirol. 2020;26(6):952-56. DOI: 10.1007/s13365-020-00893-6.
16. Jiang R, Song Z, Liu L, Mei X, Sun J, Qi T, et al. Survival and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in people living with HIV in modern ART era. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1208155. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1208155.

Відомості про авторів

Сагайдак Тетяна Костянтинівна – асистент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0412-0782>

Скороходова Наталя Олегівна – д-р мед. наук, професор, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. <https://orcid.org/0009-0006-5677-3553>

Information about the authors

Sahaidak Tetiana – Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0412-0782>

Skorokhodova Natalia – Professor, Doctor in Medical Science, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0006-5677-3553>

Надійшла до редакції 25.08.24

Рецензент – проф. Тодоріко Л.Д.

© Т.К. Сагайдак, Н.О. Скороходова, 2024