

Особливості перебігу туберкульозу центральної нервової системи в сучасних умовах

О.Д. Ніколаєва

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні призводить до збільшення захворюваності на позалегенові та лікарсько-стійкі форми туберкульозу (ТБ). Однією з найнебезпечніших форм ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб є генералізована з ураженням центральної нервової системи (ЦНС). У роботі розглянуто особливості перебігу ТБ ЦНС у хворих, які живуть з ВІЛ-інфекцією, й у ВІЛ-негативних осіб. Установлено, що в пацієнтів з тяжкою імуносупресією ТБ ЦНС частіше має атиповий перебіг: відсутні типові клінічні ознаки ТБ ЦНС, характерні зміни в лікворі, часто процес поєднується з іншими опортуністичними інфекціями. Ізольоване ураження мозку ТБ становить діагностичні складнощі, тому що в більшості випадків мікобактерії в лікворі не визначаються й немає можливості встановити їхню чутливість до протитуберкульозних препаратів. У цьому випадку лікування проводиться за стандартними схемами, що не завжди ефективно. Поширеність лікарсько-стійких форм ТБ, поєднання з опортуністичними хворобами, імуносупресія з показниками CD4 <100 кл./мл крові та пізня діагностика зумовлюють високу летальність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз центральної нервової системи, ВІЛ-інфекція, клініка, діагностика.

Features of the course of central nervous system tuberculosis in modern conditions

O.D. Nikolaieva

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The HIV epidemic in Ukraine leads to an increase in the incidence of extrapulmonary and drug-resistant forms of tuberculosis (TB). One of the most dangerous forms of TB in HIV-infected persons is the generalized form with damage to the central nervous system (CNS). The paper deals with the peculiarities of the course of CNS TB in patients living with HIV infection and in HIV-negative persons. It has been established that in patients with severe immunosuppression, CNS TB is more likely to be atypical: there are no typical clinical signs of CNS TB, no characteristic changes in the cerebrospinal fluid, and the process is often combined with other opportunistic infections. Isolated TB of the brain poses diagnostic difficulties, because in most cases mycobacteria in the cerebrospinal fluid are not detected and there is no way to determine their sensitivity to anti-TB drugs. In this case, treatment is carried out according to standardized regimens, which is not always effective. The prevalence of drug-resistant forms of TB, combination with opportunistic diseases, immunosuppression with CD4 counts <100 cells/ μ L and late diagnosis lead to high mortality.

KEY WORDS: tuberculous meningoencephalitis, HIV infection, clinic, diagnostics.

Незважаючи на тенденцію до стабілізації показників захворюваності на туберкульоз (ТБ) і смертності від нього, загалом епідситуація щодо ТБ в Україні залишається складною. Окреслилася низка невіршених проблем, зокрема збільшення кількості хворих на лікарсько-стійкі форми ТБ, у тому числі в поєднанні з ВІЛ-інфекцією, погіршення ефективності їх лікування.

ВІЛ-інфекція призводить до поширення лікарсько-стійкого ТБ серед населення, збільшення кількості випадків ТБ з розширеною стійкістю до протитуберкульозних препаратів. Серед хворих з повторними випадками захворювання на ТБ частка лікарсько-стійких форм сягає 43 %. Через епідемію ВІЛ-інфекції в Україні також збільшується

захворюваність на позалегенові форми ТБ. Однією з найнебезпечніших форм ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб є генералізована з ураженням центральної нервової системи (ЦНС). У процесі генералізації ТБ розповсюджується на більшість органів і систем, зокрема ЦНС, органи черевної порожнини, печінку, селезінку, кишківник, хребет і суглоби [2, 6, 11]. У хворих з ВІЛ-інфекцією з тяжкою імуносупресією в більшості випадків діагностується позалегеновий ТБ.

Найтяжча форма позалегенового ТБ, яка зумовлює смерть, – ТБ ЦНС. ТБ оболонки мозку та ЦНС – інфекційно-запальна хвороба нервової системи, що виникає первинно або вторинно з утворенням специфічних гранулом в оболонках (менінгіт), речовині головного (енцефаліт) і спинного

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

мозку (мієліт). Це захворювання характеризується швидким наростанням клінічних ознак та їхнім поліморфізмом, зокрема наявністю 3-4 синдромів: інтоксикаційного, менингеального, патологічних змін ліквору та порушень функцій черепних (базальних) нервів часто (70 % випадків) у сукупності з енцефалітним і дуже рідко (близько 4 %) – з мієлітним синдромом. За відсутності етіотропної комбінованої антимікобактеріальної терапії прогресивний перебіг ТБ ЦНС призводить до летального наслідку протягом 3 тижнів.

Основні форми ураження ЦНС:

- базиллярний менингіт – характеризується появою менингеального синдрому й ураженням черепно-мозкових нервів;
- менингоенцефалічна форма – менингеальний синдром із проявами вогнищового ураження мозку (афазія, геміпаралічі, геміпарези);
- спінальна форма – ураження оболонки і корінців спинного мозку (параплегія, парапарез, порушення функції тазових органів).

Провідне значення має гематогенно-лікворогенний механізм поширення *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Тому довготривала бактеріємія в пацієнтів з ВІЛ-інфекцією спричиняє розвиток ТБ ЦНС. Водночас не виключається активація церебральної туберкуломи на тлі прогресування імуносупресії.

Спочатку зазвичай уражаються оболонки основи головного мозку, у зв'язку з чим уражаються розташовані тут черепні нерви, епендима III та IV шлуночків і судинні сплетіння. Зміни на конвексимальній поверхні мозку трапляються рідше й виражені слабше.

Окрім оболонки, туберкульозні гранульоми трапляються також у судинному сплетінні, інколи в епендимі шлуночків і речовини мозку, де може бути й казеозний розпад. Ураження проміжно-гіпофізарної ділянки спостерігається постійно [6].

Найчастішою клінічною формою ураження є менингоенцефаліт (70 % випадків), друге місце як самостійна форма посідає менингіт (26 %), інші клінічні форми, тобто без менингіту, спостерігаються рідко (4 %).

При туберкульозному менингіті уражаються насамперед оболонки й судини, паренхіму мозку залучено до процесу значно меншою мірою (менингоенцефаліт). У корі, підкірці, стовбурі головного та спинного мозку вогнища специфічного запалення виявляють головним чином біля судин.

Характерними є порушення мікроциркуляції крові та лімфи, підвищений внутрішньочерепний тиск, гідроцефалія, набряк, інфаркт мозку.

ТБ ЦНС діагностують на підставі виявлення ознак загальної інтоксикації на тлі оболонкового (менингеального) й лікворного (тривалий плеоцитоз, можлива наявність МБТ) синдромів, пошкодження черепних нервів і спинномозкових корінців, а також речовини головного та спинного мозку.

Серед численних імовірних ознак загальної інтоксикації найчастіше відзначають скарги хворих на виражений головний біль, підвищення температури тіла та потовиділення, виявляються ознаки астенії [6].

Одним із перших ранніх симптомів ураження ЦНС вважається головний біль, який посилюється, стає постійним і зазвичай не піддається впливу анальгетиків.

Прояви астенії у вигляді загальної слабкості, швидкої стомлюваності, зміни поведінки, зниження або втрати апетиту, зменшення активних рухів і здатності концентрувати увагу, схуднення з часом прогресують.

Одночасно з головним болем або пізніше з'являються ознаки менингеального синдрому: нудота, блювання, ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського, Гилена, втягнутий або лад'єподібний живіт, поза «лягавого собаки» або «рушничного курка», набряк диска зорового нерва, гіперестезія.

Для ТБ ЦНС характерною є стадійність перебігу:

- продромальний період: лихоманка, слабкість, сонливість, дратівливість, зміна поведінки, головний біль.
- 1-й тиждень – менингеальний синдром: головний біль, нудота, блювання, симптоми роздратованості оболонки (симптоми Керніга, Брудзинського, Гилена, ригідність потиличних м'язів), світлобоязнь, гіперестезія, вегетативні порушення.
- 2-й тиждень – базальна неврологічна симптоматика (парези ококорухового, лицьового, відвідних нервів, застійні соски або неврит зорових нервів). Виявляють у різних поєднаннях різного ступеня вираженості пошкодження таких черепних нервів:

III пари нервів (птоз, косоокість, яка розходиться, диплопія під час погляду на близько розташовані предмети, порушення акомодатції);

VI пари нервів (косоокість, яка сходиться під час погляду на далеко розташовані предмети);

VII пари нервів (асиметрія обличчя, периферичний парез мимічних м'язів обличчя);

XII пари нервів (девіація язика – відхилення в бік; дизартрія – вимова багатьох звуків утруднена; анартрія – повна втрата здатності до членороздільної вимови).

Крім ураження черепних нервів, пригнічуються здебільшого сухожильні та періостальні, а також червні рефлекси, аж до розвитку спастичної або м'явої параплегії.

- 3-й тиждень – розгорнута клінічна картина ТБ ЦНС має ознаки подразнення та випадіння функції з боку речовини мозку: парези й паралічі центрального походження, порушення мовлення та свідомості, психоневрологічні симптоми (неадекватна поведінка, дезорієнтація, негативізм, амнезія, апраксія, агнозія).

Типовою є підвищена сонливість, часто в поєднанні із загальною гіпо- й адинамією, головним болем, інтенсивність яких стабільно наростає.

Визначаються порушення свідомості, паралічі, парези (порушення вестибулярних функцій, ураження бульбарних нервів IX, X, XII пар: порушення ковтання, дизартрія, гикавка, порушення ритму дихання та пульсу, парез язика, спастичні паралічі кінцівок, гіперкінези, судоми).

Також спостерігаються центральні парези та паралічі кінцівок з підвищеним тонусом м'язів, гіперрефлексією й патологічними рефlekсами, наприклад симптом Гордона (натискання на литковий м'яз викликає дорзальне розгинання великого пальця стопи); центральний парез мимічних м'язів у поєднанні із симптомами пірамідної недостатності однойменних кінцівок; афазія – порушення мовлення внаслідок змін мовних центрів кори, частіше лівої півкулі.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Найхарактернішими ознаками мієлітного синдрому є параліч кінцівок нижче місця ураження, розлади функції тазових органів, біль у спині, помірне підвищення рівня білка в лікворі.

Синдром патологічних змін ліквору має такі ознаки: лікворна гіпертензія, лімфоцитарний плеоцитоз (зазвичай до 500 кл./мл), випадіння плівки, знижена концентрація цукру та хлоридів, підвищений уміст білка, позитивні реакції Панді й Нонне – Апелта, наявність МБТ. Проте МБТ в лікворі виявляються досить рідко (15 %) [6, 9].

Ознаки туберкульозного запалення в лікворі: кількість клітин 100-500 у 1 мм³, переважають лімфоцити; підвищений уміст білка (>0,45 г/л); знижена концентрація глюкози (нижче ½ її концентрації в крові); знижені рівні хлоридів (<110 ммоль/л); позитивні глобулінові реакції (Панді, Нонне – Апелта); лікворна гіпертензія – понад 1,96 кПа (200 мм вод. ст.) за норми 0,98-1,96 кПа (100-200 мм вод. ст.); через добу стояння на повітрі випадає ніжна плівка; виявлення кислостійких бактерій, МБТ, GeneXpert у лікворі.

Характерною є тенденція до зниження рівня глюкози та підвищення лікворного тиску.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастуванням виявляє вогнищеві утворення в паренхімі головного мозку, які накопичують контраст на периферії вогнищ, ознаки блоку ліквородинаміки – асиметричне розширення цистерн і шлуночків головного мозку.

Під час дослідження очного дна виявляють ознаки набряку або атрофії диска зорового нерва.

Найчастіше в легенях діагностують дисемінований або міліарний ТБ. Поєднання ТБ легень і ЦНС сприяє своєчасній діагностиці ТБ, однак дедалі частіше фтизіатри стикаються з ізольованим ураженням ЦНС, що утруднює виявлення ураження мозку [3, 6].

У сучасних умовах фтизіатри частіше стикаються з атипичним перебігом ТБ ЦНС, особливо у хворих з ВІЛ-інфекцією.

За даними літератури, у хворих на ТБ легень в 1,6 % випадків діагностується ТБ мозку, ефективність лікування становить 21-43 %. На тлі ВІЛ-інфекції частота становить 15,5 %, летальність – 98 %. Найбільше значення мають швидка діагностика та ранній початок лікування, відсутність резистентності до препаратів [1].

Інші автори наводять такі дані: частота туберкульозного менінгоенцефаліту – 3-18 % [8, 10]. У клінічному перебігу відзначаються: лихоманка – 100 %, порушення свідомості – 78 %, менінгеальні ознаки – 78 %, головний біль – 56 %. У 65 % випадків реєструється поєднання з іншими локалізаціями ТБ (легені, внутрішньогрудні та периферичні лімфатичні вузли). Ригідність потиличних м'язів і вогнищева неврологічна симптоматика присутні лише в половині випадків [7]. Найчастішим симптомом є порушення свідомості.

На МРТ – церебральні інфаркти, рідше трапляються гідроцефалія та базальні ураження мозку. Частіше спостерігається ураження мозку – 56 %, менінгеальний синдром відсутній у 50 % випадків [9, 12].

У лікворі також відзначаються нетипові зміни. У 43 % випадків – зниження глюкози, підвищення білка, плеоцитоз нейтрофільний. Водночас 5 % хворих мають незмінений

ліквор, 15 % – нормальний показник глюкози, 40 % – нормальний показник білка, 10 % – нормальний показник цитозу, рідко визначаються кислостійкі палички – 1,9 % [9, 12].

МРТ з контрастуванням дає змогу виявити ураження речовини мозку у хворих на ТБ та провести диференційну діагностику уражень ЦНС. Для ТБ найхарактернішими є гідроцефалія, потовщення базальної менінгеальної оболонки, туберкуломи, інфаркти мозку. Відсутність змін на МРТ свідчить про менінгіт без ураження речовини мозку та має сприятливий прогноз щодо одужання [1, 11].

При проведенні автопсії переважно діагностують інсульт, субарахноїдальні крововиливи, що пов'язано з ураженням судин у разі туберкульозного запалення. Типовою є базальна локалізація з незначною ексудацією та невеликою кількістю горбиків. Відзначаються гіперемія та набряк, альтеративні реакції, васкуліти, нечастий розвиток гранульом. Часто діагностують мозкові інфаркти, що призводить до помилок у діагностиці. Хворі отримують лікування з приводу порушення мозкового кровообігу [5, 8].

Власне спостереження

Ми порівняли особливості перебігу ТБ у хворих без ВІЛ-інфекції (n=13) і в пацієнтів, які живуть з ВІЛ-інфекцією (n=28). Пацієнти перебували на лікуванні в клініці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, Національного наукового центру фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, у фтизіопульмонологічному центрі м. Києва.

У хворих з негативним ВІЛ-статусом ТБ ЦНС мав класичний перебіг, за якого ураження ЦНС поєднувалося з легеневою формою ТБ. У всіх спостерігалися лихоманка, головний біль, нудота, блювання. Під час обстеження визначалися ураження черепно-мозкових нервів, позитивні симптоми Керніга, Брудзинського, ригідність потиличних м'язів. Частіше відзначалося пошкодження III, VI, VII пар черепно-мозкових нервів з виявленням птозу, мідріазу, диплопії, косоокості, анізокорії, ураження мімічних м'язів. Рідше туберкульозний процес супроводжувався пошкодженням спінальних оболонок і в пацієнтів виявляли дисфункцію сечового міхура та прямої кишки. У лікворі визначали ознаки, характерні для специфічного ураження ЦНС (підвищення білка, зниження глюкози, цитоз частіше лімфоцитарний, утворення фібринозної плівки через 12-24 години стояння ліквору в пробірці). Виявити МБТ у лікворі вдавалося рідко, в 15 % випадків при використанні GeneXpert Ultra та посівів. У мокротинні МБТ виявляли в 70 % випадків, частота ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) становила 21 %. Хворі отримували стандартну терапію з урахуванням чутливості МБТ до препаратів. Усі хворі видужали. Результат лікування залежав від терміну виявлення ТБ, наявності в МБТ стійкості до препаратів, стану імунітету.

Наводимо випадок туберкульозного менінгоенцефаломієліту в пацієнтки без ВІЛ-інфекції.

Клінічний випадок 1

Хвора Н., 1989 р. н., надійшла в клініку Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського зі скаргами на лихоманку, порушення свідомості, ковтання.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Під час огляду: стан тяжкий, свідомість порушена (12 балів за шкалою коми Глазго), наявність стовбурового синдрому, гемодинаміки. Для контакту недоступна.

З анамнезу відомо, що протягом пів року хвора відзначала слабкість, зниження ваги, субфебрилітет. До лікарів не зверталася. Захворіла гостро 16.06.2020, коли вперше підвищилася температура тіла до 39 °С. Тоді пацієнтка звернулася до сімейного лікаря. При рентгенологічному обстеженні виявлено зміни в лівій легені. Діагностовано позаликарняну пневмонію та призначено лікування: цефтріаксон, цефепім, левофлоксацин. Ефекту від проведеного лікування не було. 27.06.2020 госпіталізована в стаціонар з діагнозом: позагоспітальна полісегментарна пневмонія, 3 кл. гр., дихальна недостатність 0. Отримувала лікування: меропенем, моксифлоксацин, лінезолід. На контрольній рентгенограмі визначено позитивну динаміку процесу, але зберігалася лихоманка до 38 °С. З метою уточнення діагнозу 09.07.2020 виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), у ході якої було виявлено вогнищеве ураження легень, лівобічну верхньочасткову пневмонію, помірну лімфоаденопатію межистіння. Рекомендовано виключити ТБ легень. Хвора консультована у фтизіопульмонологічному центрі. Під час обстеження в мокротинні МБТ не виявлено. Встановлено діагноз: вперше діагностований ТБ (ВДТБ) 14.07.2020 верхньої частки лівої легені, дестр. (-), МБТ (-), М (-), МГ (-), К (у роб.), Р (0), гіст. 0, ког. 3, 2020. Призначено лікування препаратами першого ряду за стандартною схемою: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід (HREZ).

Пацієнтка самостійно консультувалася з пульмонологом, який виключив туберкульозне ураження легень. Виникла підозра на криптогенно-організувальну пневмонію. Проти туберкульозні препарати були скасовані, хворій призначили метилпреднізолон 16 мг на добу. На тлі лікування метилпреднізолоном стан різко погіршився. Бригадою швидкої допомоги в тяжкому стані пацієнтка була госпіталізована в міську лікарню з діагнозом вірусного менінгоенцефаліту. Призначено лікування: ганцикловір з розрахунку 5 мг/кг маси тіла що 12 годин. Однак інтенсивна терапія ефекту не дала, і після консультації інфекціоніста хвора була переведена в інфекційний стаціонар з підозрою на ТБ ЦНС.

При надходженні: загальний стан тяжкий, що зумовлено загальномоозковими симптомами, вогнищевою симптоматикою, бульбарними порушеннями. На запитання відповідає односкладно, мовлення тихе, швидко виснажується. Шкіра бліда, суха, тургор знижений, частота дихання – 17/хв, сатурація – 96-97 %, артеріальний тиск – 125/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 110-122 уд./хв.

Неврологічний статус: очні щілини D>S, зіниці D=S. Конвергенція різко ослаблена, фотореакція збережена. Точки виходу черепних нервів чутливі. Виражена загальна гіперестезія. Сила в кінцівках зліва – 3 бали, справа – 2 бали. Сухожильні рефлексії низькі, D>S, симптом Бабинського позитивний з обох боків. Менінгеальні знаки: ригідність м'язів потилиці (+), симптом Керніга (+). Функція тазових органів порушена за типом затримки.

Дані лабораторних досліджень (12.08.2020): тест на ВІЛ – негативний. Ліквор: білок – 0,64 г/л, цитоз – 21 кл. (88 %) лімфоцитарний, реакція Панді (++++), реакція Нонне –

Апельта (++) , глюкоза – 0,8 ммоль/л. Тиск – 340 мм вод. ст. Фібрина плівка випала, Хpert MTB / Rif Ultra – виявлено.

Гемограма: еритроцити – $4,27 \times 10^{12}$, гемоглобін – 11^9 г/л, лейкоцити – $6,3 \times 10^9$, еозинофіли – 0,1 %, нейтрофіли – 83 %, лімфоцити – 10 %, моноцити – 4 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 35 мм/год.

МРТ головного мозку з контрастом (15.09.2020): картина відповідає вторинній гідроцефалії, розвитку вторинних змін з боку хіазми та зорових нервів у ділянці перехресту (рис. 1).

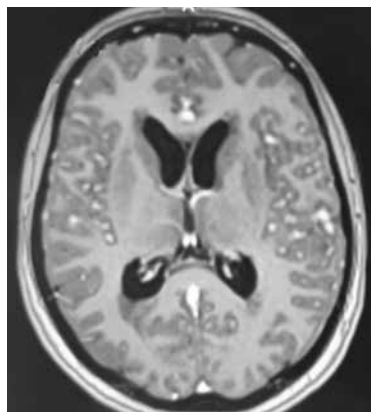


Рис. 1. МРТ хворої Н. 1989 р. н. Визначаються поодинокі вогнища

МРТ хребта з контрастом (15.09.2020): ознаки дегенеративно-дистрофічних змін шийного відділу хребта, ускладнених протрузіями C3-C4, C5-C6, C6-C7; зважаючи на характер контрастування, зміни в речовині головного мозку та його оболонки, відзначається запальний оболонковий процес. Ознаки дегенеративних змін поперекового відділу хребта, ускладнених L4-L5, L5-S1 міжхребцевих дисків; зважаючи на характер контрастування, відзначається запальний оболонковий процес.

У ході проведення МСКТ органів грудної клітки (24.09.2020) виявлено зміни лівої легені післязапального генезу специфічної етіології, даних щодо активного процесу немає.

Встановлено діагноз: ВДТБ (14.07.2020) верхньої частки лівої легені, дестр. (-), МБТ (-), М (-), МГ (-), К (-), Р (0), гіст. 0; менінгоенцефаломієліт, дестр. (-), МБТ (+), М (-), МГ (+), риф. (-), К (-), ког. 3, 2020.

Призначено лікування за схемою: Н 0,5 внутрішньовенно (в/в), R 0,6, E 2,0 в/в, Z 2,0; левофлоксацин 1,0 в/в. Симптоматичне лікування: преднізолон 15 мг уранці після їди, Аспаркам 1×3, ацетазоламід 2 таблетки, Нейрорубін 1 таблетка. У зв'язку з тяжкістю стану проводили інтенсивну інтратекальну терапію: левофлоксацин 3,0 мл № 17, дексаметазон 8 мг № 17. Переносимість лікування була задовільною.

Через 2 місяці інтенсивного лікування стан хворої та показники ліквору поліпшилися. Відзначалася позитивна динаміка процесу: свідомість ясна, самостійно рухається в межах палати, перестала похлинатися, нормалізувалася температура, збільшилася сила в кінцівках до 4 балів, самостійно їсть, покращилася пам'ять. Періодично виникають

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

головні болі, функція тазових органів порушена за типом затримки.

Ліквор (26.10.2020): білок – 0,54 г/л, цитоз – 7 кл. (лімфоцитарний), реакція Панді (++) , реакція Нонна – Апелъта (+), глюкоза – 1,9 ммоль/л. Тиск – 255 мм вод. ст.

Лікування продовжили за схемою: Н 0,3, R 0,6, E 1,6, Z 2,0. Симптоматична терапія за призначенням невропатолога: холіну альфосцерат, ацетазоламід, Нейрорубін, пентоксифілін, цитиколін.

Через 12 місяців лікування стан хворої значно покращився: температура нормальна, головний біль відсутній, вільно рухається, збільшилася сила в кінцівках.

Оглядова рентгенограма грудної клітки: розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін.

МРТ головного мозку: позитивна динаміка, зменшення набряку та вогнищ у розмірах.

Неврологічний стан: вільно рухається, відзначається періодично незначне порушення функції тазових органів.

Хвора закінчила лікування з результатом «вилікувана». У зв'язку з пізнім виявленням пацієнтка потребувала довготривалої терапії та була вилікувана завдяки чутливій формі ТБ і проведенню інтенсивної протитуберкульозної терапії в поєднанні із симптоматичним лікуванням.

Тяжчі, атипові випадки ТБ ЦНС виявлено у хворих з поєднаною коінфекцією ВІЛ/ТБ.

При визначенні рівня імуносупресії у 81 % рівень CD4 становив <200 кл./мкл, серед яких у 46 % – CD4 <50 кл./мкл, що свідчить про тяжку імуносупресію. Здебільшого ТБ мав атиповий перебіг, але лихоманка та головний біль були присутні в 90 % випадків. Складність діагностики полягала в тому, що ТБ поєднувався з іншими опортуністичними хворобами, в тому числі з ураженням ЦНС у 60,7 % випадків. Частіше діагностували токсоплазмоз (21,4 %), цитомегаловірусну (ЦМВ) інфекцію (17,9 %), криптококоз (3,6 %), прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (17,9 %).

У хворих на ТБ ЦНС у поєднанні з легеневою формою серед клінічних проявів частіше виявляли: головний біль і лихоманку – 90,0 %, ригідність потиличних м'язів – 83,0 %, симптоми стягнення – 74 %, ураження черепно-мозкових нервів – 82,1 %, розлади свідомості – 70 %. У більшості випадків (68 %) були відсутні нудота та блювання.

На МСКТ органів дихання діагностували вогнищеву, дисеміновану й інфільтративну форми ТБ легень. У мокротинні виявлено МБТ у 70 % випадків методами GeneXpert Ultra та посівів, у 26 % діагностували МЛС-ТБ / ТБ із преширокою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ).

У лікворі зміни частково були відсутні (білок у нормі – 28 %, глюкоза в нормі – 18 %, цитоз без змін – 17 %). При підвищенні білка середні значення були менш виражені, розбіжність – 0,3-0,75 г/л, медіана становила 0,47 г/л, глюкоза – 1,7-2,9 ммоль/л, медіана – 2,48 ммоль/л, цитоз – 2-400 кл., медіана – 180 кл., частіше лімфоцитарний.

Отже, були відсутні характерні ознаки туберкульозного запалення (підвищення рівня білка, зниження глюкози, підвищений цитоз). Бактеріологічно МБТ виявлені методом GeneXpert Ultra у 12 % випадків, посіву – в 45 %. На МРТ частіше виявляли множинні туберкуломи з ураженням

мозкових оболонок, мозочка, середнього мозку й обох гемісфер головного мозку. Після проведеного лікування в легенях визначали значну позитивну динаміку, вогнищево-інфільтративні зміни розсмокталися, на МСКТ виявляли поодинокі щільні вогнища, фіброз. На МРТ після повного курсу лікування частково визначалися зміни у вигляді ущільнених туберкулом. Летальність становила 56 %. Причинами визнано пізню діагностику, генералізовані форми ТБ, МЛС-ТБ, пре-ШЛС-ТБ на тлі імуносупресії CD4 <100 кл./мкл.

Найтяжчою була група хворих з коінфекцією ВІЛ/ТБ й опортуністичними захворюваннями. Ці хворі відрізнялися в більшості випадків відсутністю легеневого ураження, ізольованим ураженням ЦНС, у лікворі МБТ (+) визначали лише в 10,7 % випадків.

Клінічні ознаки, які були виявлені в цих хворих: головний біль (71,4 %), лихоманка (85,7 %), слабкість (46,4 %), нудота (14,3 %), блювання (14,3 %), судоми (14,3 %), запаморочення (21,4 %), хиткість під час ходьби (28,6 %), порушення ковтання (14,3 %), порушення мовлення (32,1 %), порушення зору (7,1 %), слабкість у кінцівках (7,1 %), порушення функції тазових органів (14,3 %).

Під час об'єктивного обстеження виявлено менінгеальні симптоми (28,6 %), ураження черепно-мозкових нервів – птоз, подвоєння в очах, косоокість, згладженість носогубної складки (14,3 %), геміпарез (39,3 %), парепарез (7,1 %), тетраплегія (3,6 %), порушення функції тазових органів (17,9 %), нейрокогнітивні зміни (17,9 %), тяжкі зомління – сопор, кома (14,3 %).

Усі зазначені симптоми свідчать про ураження речовини мозку й тяжкий перебіг ТБ ЦНС.

Показники ліквору: цитоз – 2-80 кл. (медіана – 21), частіше лімфоцитарний, глюкоза – 2,2-2,9 ммоль/л, білок – 0,3-0,75 г/л, GeneXpert позитивний – 10,7 %.

Стан імунітету хворих: CD4 <50 кл./мкл – 62,5 %, 51-99 кл./мкл – 12,5 %, 100-200 кл./мкл – 25 %. Отже, 75 % пацієнтів перебували в стані тяжкої імуносупресії (CD4 <100 кл./мкл).

При проведенні МРТ з контрастуванням лише у 2 хворих (7,1 %) зміни не визначалися, у 26 випадках виявлено таку патологію: множинні туберкуломи з ураженням мозкових оболонок, мозочка, середнього мозку й обох гемісфер головного мозку – 11 (39,3 %), множинні туберкуломи обох гемісфер головного мозку, ствола – 4 (14,3 %), множинні туберкуломи обох гемісфер головного мозку – 4 (14,3 %), об'ємне утворення з мас-ефектом – 4 (14,3 %), абсцес мозку – 2 (7,1 %), помірно виражена внутрішня гідроцефалія – 1 (3,6 %).

Після діагностики ТБ хворим призначили лікування: 20 пацієнтів отримували препарати першого ряду – HREZ, 71,4 % лікувалися з приводу чутливого ТБ, 8 (28,6 %) після невдачі лікування отримували препарати другого ряду через ризик МЛС-ТБ.

Результати проведеного лікування: вилікування – 15 (53,6 %), смерть – 12 (42,9 %), немає даних – 1 (3,7 %).

Ізольований ТБ ЦНС є найскладнішим: у таких хворих зазвичай відзначається пізня діагностика, в лікворі рідко виявляються МБТ, тому немає можливості виконати тест медикаментозної чутливості й пацієнтів лікують препаратами

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

першого ряду до отримання клінічної відповіді. Водночас у ВІЛ-інфікованих осіб частіше діагностуються форми ТБ з лікарською стійкістю до препаратів першого ряду, тому початкове лікування виявляється невдалим. Призначення препаратів другого ряду починається запізно на тлі прогресування процесу. Усе це призводить до летальних випадків, особливо на тлі імуносупресії та в поєднанні з іншими опортуністичними хворобами. За наявності легеневого ТБ у хворих частіше визначаються МБТ у мокротинні, діагностуються лікарсько-стійкі форми, тому пацієнти отримують ефективні схеми на початку терапії.

Наводимо випадки поєднаної інфекції з ураженням нервової системи ТБ й опортуністичними хворобами.

Клінічний випадок 2

Хворий А., 1983 р. н., надійшов у клініку Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського зі скаргами на лихоманку до 39 °С, головний біль, слабкість, схуднення на 7 кг, осиплість голосу. Лихоманка спостерігається протягом місяця. Хворий самостійно приймав амоксицилін/клавуланат, азитроміцин без ефекту. Стан погіршувався, з'явилися порушення мовлення.

Під час обстеження: нейрокогнітивний розлад, зглаженість носогубної складки, девіація язика, позитивний симптом Керніга (+++).

Лабораторні дані: позитивний тест на ВІЛ-інфекцію. Ліквор: білок – 0,4 г/л, цитоз – 2 кл. (лімфоцитарний), реакція Панді (+), реакція Нонна – Апелта (-), глюкоза – 2,8 ммоль/л. Тиск – 200 мм вод. ст. Хpert МТВ / Rif Ultra – не виявлено. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ЦМВ (+). Гемограма: гемоглобін – 104 г/л, лейкоцити – $2,65 \times 10^9$, ШОЕ – 68 мм/год.

Оглядова рентгенограма: легеневі поля без вогнищово-інфільтративних тіней, лімфатичні вузли без змін.

МРТ: множинні вогнища в базальних відділах, мозочку, в обох гемісферах, з набряком і накопиченням контрасту на периферії.

Офтальмологічне дослідження: туберкульозне ураження обох очей. CD4 – 20 кл./мкл.

Діагноз: ВІЛ-інфекція. Клінічна стадія IV. ВДТБ (15.07.2023) ЦНС (менінгоенцефаліт), дестр. (-), МБТ (-), М (-), МГ (-), К (-), Р (0), хоріоретиніт обох очей, ког. 3, 2023.

Хворий отримував комбіновану терапію HREZ протягом 2 місяців і ганцикловір 5 мг/кг що 12 годин до отримання негативного ПЛР ЦМВ ліквору. Далі було розпочато антиретровірусну терапію за схемою: TDF + 3TC + DTG. Переносимість лікування була задовільною. Після інтенсивної фази хворого перевели на підтримувальну HR. Лікування закінчив з результатом «вилікуваний».

У цьому випадку показники ліквору були нехарактерні для ТБ, хвороба мала нетиповий перебіг і поєднувалася з ЦМВ-інфекцією, але своєчасна діагностика та комбінована терапія обох інфекцій забезпечили позитивний результат – вилікування хворого.

Клінічний випадок 3

Хворий С., 59 років, ВІЛ (+) із грудня 2023 року, раніше на ВІЛ не обстежувався. Погіршення самопочуття відчув

наприкінці серпня 2023 року, коли з'явилися головний біль, нудота, слабкість у правій руці та правій нозі. По медичну допомогу не звертався, самостійно приймав парацетамол. Ходив на роботу, але швидко виснажувався; знизився апетит, порушилося мовлення – стало зтяжним і незрозумілим. Після звернення до невролога в районну поліклініку було проведено МРТ головного мозку й пацієнта скеровано на подальше обстеження.

МРТ (25.12.2023): у ділянці лівої острівцевої частки відзначається утворення з чітким нерівним контуром, що накопичує контраст по контуру, розмірами 23×29×24 мм. Утворення поширюється на ліві лобну, тім'яну та скроневу частки мозку, чинить мас-ефект на лівий бічний і III шлуночок. Серединні структури мозку зміщені праворуч на 5,5 мм.

Після консультації нейрохірурга діагноз пухлини був виключений, призначено симптоматично дексаметазон 16 мг, рекомендовано консультацію інфекціоніста.

Хворий був госпіталізований у клініку Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського зі скаргами на слабкість, схуднення, головний біль. Загальний стан тяжкий. Температура тіла – 36,7 °С, артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст., схуд на 10 кг за 5 місяців.

Неврологічний стан: продуктивному контакту недоступний, анамнез зібрано зі слів дружини. Відзначається моторна та сенсорна афазія, вказівки лікаря не виконує, язик показати не може. Правобічний геміпарез, менінгеальні знаки негативні. Фізіологічні відправлення в підгузок.

Дані лабораторних досліджень: CD4 – 2 кл./мкл (0,8 %), вірусне навантаження ВІЛ – 79 500 РНК коп./мл; кров: HBsAg – негатив., anti-HCV – негатив., Ig G+M *Treponema pallidum* – негатив., Ig G *Toxoplasma gondii* – позитив., CrAg – негатив.

Ліквор прозорого кольору, витікав під підвищеним тиском, цитоз – 2 кл., глюкоза – 2,7 ммоль/л (у крові – 3,9 ммоль/л), білок – 0,3 г/л, ДНК ЦМВ – негатив., GeneXpert – негатив. Загальні аналізи крові та сечі в межах норми. LAM-тест сечі – негатив.

У ході МСКТ патологічних змін не виявлено.

Діагноз: ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV. Церебральний токсоплазмоз. Рецидивний кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Моторна та сенсорна афазія. Правобічний геміпарез.

Лікування: TMP/SMX-480 – 10 мг/кг на добу (за TMP), розподілено на 3 прийоми в/в, дексаметазон – 16 мг на добу з поступовим зниженням дози в/в (призначений нейрохірургом). Через 4 тижні протитоксоплазмозної терапії загальний стан пацієнта з негативною динамікою: стан свідомості – сопор, температура тіла – 38-39 °С, клонічні судоми обох нижніх кінцівок.

Хворому повторно виконали МРТ мозку та МСКТ легень.

Контрольна МРТ (19.01.2024): визначаються множинні об'ємні утворення з перифокальним набряком, що накопичують контраст, розташовані в півкулях великого мозку та мозочку, діаметром від 4,0 мм і розмірами до 47×32×32 мм у лівій підкірковій ділянці. Вогнище в лівій підкірковій ділянці із зонами некрозу (рис. 2). Порівняно з результатами МРТ від 25.12.2023 – зменшення перифокального набряку, відсутність компресійно-дислокаційного синдрому.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

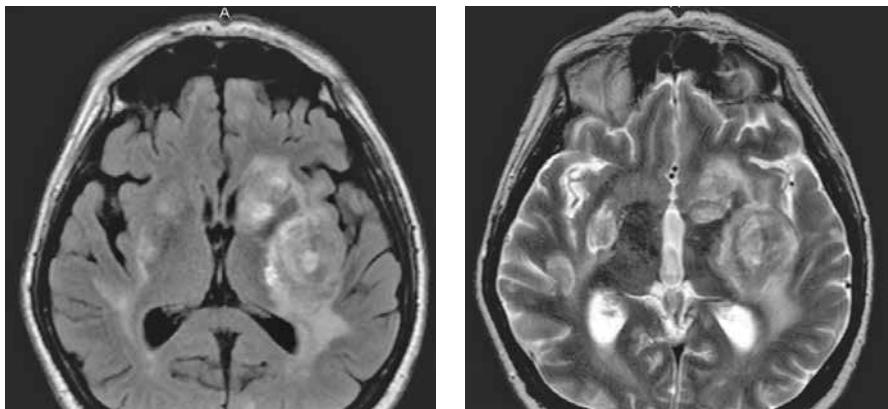


Рис. 2. МРТ хворого С. від 19.01.2024. Відзначаються множинні утворення з перифокальним набряком

Контрольна МСКТ: легені дифузно нерівномірно пневматизовані через чергування нижніх ділянок ущільнення за типом «матового скла» та звичайної щільності. Поява ділянок консолідації задньобазальних відділів обох легень розмірами зліва до 86×26×73 мм і справа – до 62×13×45 мм, субплевральних фокусних ущільнень за типом «матового скла» справа в S3 діаметром до 24 мм і зліва в S9, S5 діаметром 13 і 16 мм відповідно. У лівій плевральній порожнині рідина товщиною смужки до 15 мм, у правій плевральній порожнині та порожнині перикарда вільної рідини не виявлено.

Діагноз хворого змінений: ВІЛ-інфекція, клінічна стадія IV. ВДТБ (19.01.2024) ЦНС (менінгоенцефаліт), дестр. (+), МБТ (-), М (-), МГ (-), К (0), Р (0), гіст. 0, легень дисемінований, дестр. (-), ексудативний плеврит, МБТ (0), М (0), К (0), Р (0), ког. 1, 2024. Церебральний токсоплазмоз. Рецидивний кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Моторна та сенсорна афазія. Правобічний геміпарез. Судомний синдром.

Лікування: R 150 мг / H 75 мг / Z 400 мг / E 275 мг комбінація в 1 таблетці (5 таблеток на добу) внутрішньо, дексаметазон 8 мг на добу внутрішньо, TMP/SMX-480 – 10 мг/кг на добу (за TMP), розподілено на 3 прийоми в/в, вальпроєва кислота 300 мг на добу внутрішньо.

МРТ (04.03.2024): міжпівкульна щілина проходить по срединній лінії. Шлуночкова система не розширена. Порівняно з результатами МРТ від 19.01.2024 – позитивна динаміка, зменшення перифокального набряку, зменшення розмірів утворення в лівій підкірковій ділянці (рис. 3).

МСКТ у динаміці: ознаки залишкових післязапальних інтерстиційних змін у задньобазальних відділах обох легень. Виражена позитивна динаміка у вигляді розрішення ділянок консолідації обабіч і редукції малого лівобічного гідротораксу.

Неврологічний стан: когнітивний дефіцит, елементи моторної та сенсорної афазії, правобічний центральний парез м'язів обличчя та язика (опущений кутик рота, девіація язика вправо), правобічний центральний грубий геміпарез, правобічна геміанестезія, структурна епілепсія з частими фокальними моторними нападами.

Антиретровірусну терапію розпочато 05.03.2024: TLD + DTG (R), подвійна доза у зв'язку з отриманням рифампіцину.

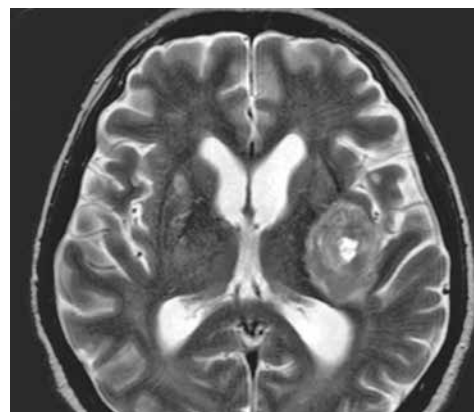


Рис. 3. МРТ хворого С. від 04.03.2024. Відзначаються позитивна динаміка, зменшення перифокального набряку

Лікування продовжено: TMP/SMX-480 – 5 таблеток на добу (2+3) внутрішньо, R 150 мг / H 75 мг / Z 400 мг / E 275 мг комбінація в 1 таблетці (5 таблеток на добу) внутрішньо. Через 2 місяці хворого переведено на підтримувальну терапію ТБ: HR внутрішньо, симптоматично отримував вальпроєву кислоту 300 мг на добу внутрішньо. У динаміці спостереження.

Хворий на амбулаторному лікуванні, 3-й місяць отримує медикаментозну терапію: продуктивному контакту доступний, у часі та просторі орієнтований, мовлення затяжне, але зрозуміле. Апетит покращився, їсть лівою рукою, самостійно сідає в ліжку. Цікавиться новинами, почав дивитися фільми, спілкується із сусідами. Пересувається вулицею на кріслі колісному (за допомогою дружини).

У цьому випадку клінічна картина на початку захворювання не відповідала діагнозу ТБ ЦНС: у лікворі зміни були відсутні, рентгенограма легень без патології, але після призначення дексаметазону встановлено появу змін у легенях і прогресування процесу в ЦНС. Протитуберкульозна терапія сприяла позитивній динаміці: зникла лихоманка, розсмокталися вогнищеві зміни в легенях і ексудат. На МРТ також спостерігалася позитивна динаміка.

Отже, поєднання ТБ і токсоплазмозу ЦНС змінює клінічний перебіг патологічного процесу та потребує ретельного моніторингу на тлі призначеного лікування.

Висновок

У роботі розглянуто особливості перебігу ТБ ЦНС у хворих, які живуть з ВІЛ-інфекцією, й у ВІЛ-негативних осіб. Установлено, що в пацієнтів з тяжкою імуносупресією ТБ ЦНС частіше має атипичний перебіг: відсутні типові клінічні ознаки ТБ ЦНС, характерні зміни в лікворі, часто процес поєднується з іншими опортуністичними інфекціями. Ізольоване ураження мозку ТБ становить діагностичні складнощі,

тому що в більшості випадків МБТ у лікворі не визначаються й немає можливості встановити їхню чутливість до протитуберкульозних препаратів. У цьому випадку лікування проводиться за стандартними схемами, що не завжди ефективно. Поширеність лікарсько-стійких форм ТБ, поєднання з опортуністичними хворобами, імуносупресія з показниками CD4 <100 кл./мкл крові та пізня діагностика зумовлюють високу летальність. Для своєчасної діагностики ТБ ЦНС необхідно ретельно спостерігати за хворими з ВІЛ-інфекцією з огляду на особливості перебігу хвороби та в разі неможливості виключення ТБ призначати емпірично протитуберкульозне лікування.

Література

1. Бондарь В.Е., Ветух И.В., Филиминов В.Д. Патоморфоз туберкулезного менингита у больных с ВИЧ-инфекцией. *Міжнар. невр. журнал.* 2011; 4 (42): 10-15.
2. Задорожна В.І., Трихліб В.І., Антоняк С.М. та ін. Клінічний випадок ураження легень та ЦНС у військовослужбовця з ВІЛ унаслідок туберкульозу. *Український військово-медичний журнал.* 2024; 5 (1): 132-140. DOI: 1046847/ujmn2024/1(5)-132.
3. Корж О.В., Тлустова Т.В. Особливості клінічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* 2013; 3: 55-60.
4. Корсунская Л.Л., Шиян С.В. Атипичные варианты течения туберкулезного менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции. *Міжнар. невр. журнал.* 2008; 6: 131-135.
5. Корсунська Л.Л., Шиян С.В. Перебіг туберкульозу оболонки мозку і нервової системи по типу гострого порушення мозкового кровообігу в пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. *Буковинський медичний вісник.* 2009; 1 (13): 153-155.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Ільницький І.Г. Основи клінічної фізіотрії: керівництво для лікарів. – К., Л.: Атлас. 2007. – 1176 с.
7. Czyrko Ambrosioni J.C.E., et al. Tuberculosis meningitis in HIV-infected and non-infected patients: a comparative study. *Abstract of International AIDS Society Conference of HIV Pathogenesis and Treatment.* Rio de Janeiro. 2005: 11.
8. Garg R.K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Neurol.* 2011; 258 (1): 3-13.
9. Cecchini D., et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int. J. Tuberc. Lungs Dis.* 2009; 13 (2): 269-271.
10. Luma H.N. (2013). HIV-associated central nervous system disease in patients at the Doula General Hospital between 2004 and 2009: a retrospective study [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/709810>.
11. AIDS Research and Therapy (2013). Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in HIV-infected patients [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.aidrestherapy.com/content10/1/16.
12. Vinnard C., MacGregor R.R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2009; 6 (3): 139-145.

References

1. Bondar V.E., Vetukh I.V., Filiminov V.D. Patomorfoz tuberkuljeznogho meninghita u bolnykh s VICH-infektsyjej. *Mizhnar. nevr. zhurnal.* 2011; 4 (42): 10-15.
2. Zadorozhna V.I., Trykhlіb V.I., Antonjak S.M. ta in. Klinichnyj vypadok urazhennja leghen ta TsNS u vijskovosluzhbovtsja z VIL unaslidok tuberkuljozu. *Ukrainskyj vijskovo-medychnyj zhurnal.* 2024; 5 (1): 132-140. DOI: 1046847/ujmn2024/1(5)-132.
3. Korzh O.V., Tlustova T.V. Osoblyvosti klinichnoji kartyny tuberkuljoznogho meningoentsefalitu u VIL-infikovanykh. *Tuberkuljoz. Leghenivi khvoroby. VIL-infektsija.* 2013; 3: 55-60.
4. Korsunskaja L.L., Shijan S.V. Atipichnyje varianty techenija tuberkuljeznogho meningoentsefalita na fone VICH-infektsiji. *Mizhnar. nevr. zhurnal.* 2008; 6: 131-135.
5. Korsunskaja L.L., Shijan S.V. Perebigh tuberkuljozu obolonok mozku i nervovoji systemy po typu ghostragho porushennja mozkovogho krovoobighu v patsijentiv z VIL-infektsijeju. *Bukovynskyj medychnyj visnyk.* 2009; 1 (13): 153-155.
6. Feshchenko Ju.I., Melnyk V.M., Ilnytskyj I.Gh. Osnovy klinichnoji ftyziatriji: kerivnytvstvo dlja likariv. K., L.: Atlas. 2007. 1176 p.
7. Czyrko Ambrosioni J.C.E., et al. Tuberculosis meningitis in HIV-infected and non-infected patients: a comparative study. *Abstract of International AIDS Society Conference of HIV Pathogenesis and Treatment.* Rio de Janeiro. 2005: 11.
8. Garg R.K. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Neurol.* 2011; 258 (1): 3-13.
9. Cecchini D., et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int. J. Tuberc. Lungs Dis.* 2009; 13 (2): 269-271.
10. Luma H.N. (2013). HIV-associated central nervous system disease in patients at the Doula General Hospital between 2004 and 2009: a retrospective study. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/709810>.
11. AIDS Research and Therapy (2013). Tuberculous meningitis: presentation, diagnosis and outcome in HIV-infected patients. Available at: www.aidrestherapy.com/content10/1/16.
12. Vinnard C., MacGregor R.R. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2009; 6 (3): 139-145.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ніколаєва Ольга Дмитрівна

Доцентка кафедри фізіотрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5130-2787

Nikolaieva Olha Dmytrivna

Associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5130-2787

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Ніколаєва Ольга Дмитрівна

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

E-mail: demenikos@gmail.com