

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГОВОРОВА ДАР'Я ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:616.992:616-036.4:582.282.23+111.821

**ІНВАЗИВНІ МІКОЗИ, ВИКЛИКАНІ ДРІЖДЖЕПОДІБНИМИ ГРИБАМИ
РОДУ *CANDIDA SPP.* І *CRYPTOCOCCUS SPP.*: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ,
ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ**

14.01.13-інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Науковий керівник: кандидат медичних наук, старший науковий співробітник
Панасюк Олена Леонідівна,
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та детоксикації

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України
Мороз Лариса Василівна,
Вінницький Національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології, завідувач кафедри

доктор медичних наук, доцент
Трихліб Володимир Іванович,
Українська військово-медична академія МО України, кафедра військової терапії, професор кафедри

Захист відбудеться «19» вересня 2017 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 5.

Автореферат розісланий «18» серпня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



О.С. Голубка

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними різних авторів в Україні, як і у світі в цілому, спостерігається неухильне зростання мікозів. Це пов'язано з негативною дією різних факторів на організм людини і, особливо, на систему імунітету (Marchetti O., 2012, Playford E.G., 2008, Tuite N.L., 2013). Серед збудників інвазивного мікозу (ІМ) провідне місце займають дріжджеподібні гриби (*Candida* і *Cryptococcus* spp.), що становлять 78,0–85,0 % від усіх виділених патогенів. Відомі загальноприйняті фактори ризику розвитку ІМ, але для кожного профілю пацієнтів вони мають свої особливості (Климко Н.Н., 2010, Покас Е. В., 2014, Сергеев А.Ю., 2008). Для пацієнтів інфекційного профілю (ІП), де ІМ у більшості випадків представлені як мікст-інфекція, фактори ризику до кінця не вивчені і не описані. Клінічні прояви ІМ часто не мають специфічних ознак, особливо на тлі "спотворення" симптомів основним захворюванням, що обумовлює несвоєчасний початок антифунгальної терапії (АФТ) і високий ризик летального наслідку. До найбільш несприятливих і тяжких станів у пацієнтів належать мікози (*Candida* і *Cryptococcus* spp.) центральної нервової системи (ЦНС) (Цинзерлинг В.А., 2011, Mahan Mathur., 2012, Rauchway A.C., 2010), які також часто протікають у вигляді "безсимптомного" в клінічному і лабораторному плані менінгоенцефаліту (МЕ), супроводжуються ускладненнями, серед яких провідне значення має гіпертензійно-гідроцефальний синдром (ГГС) (Murthy J.M.K., 2007, Scully E.P., 2008, Sidrim J.J., 2011).

Враховуючи труднощі ранньої діагностики мікозів, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, неспецифічний характер клінічних проявів, важливо орієнтуватися на застосування високоспецифічних і сучасних методів діагностики ІМ, а саме: виявлення криптококового антигену (КрАг) реакцією латекс-аглоїтинації (РЛА) з використанням CALAS[®] (Cryptococcal Antigen Latex Agglutination System) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (Аравийский Р.А., 2004, Венгеров Ю.Я., 2013, Anvi T., 2011). Аналіз інформативності даних методів діагностики у різних груп пацієнтів в Україні не проводився.

На сьогодні пріоритет в лікуванні ІМ надають тривалому застосуванню системних антифунгальних препаратів (АФП) (Рауш Е.Р., 2013, Viscoli C., 2009). Проте, під час призначення АФТ необхідно застосувати також адекватну патогенетичну терапію, особливо у пацієнтів з мікозами ЦНС, для своєчасного лікування набряку головного мозку (НГМ), ГГС, оскільки саме ці патологічні стани обумовлюють максимальну летальність в перші місяці захворювання (Duane R. Nospenhal, 2008, Elias J., 2005, Zarrin M., 2010).

Враховуючи, що в Україні комплексні дослідження ІМ, викликаних *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., з описом особливостей факторів ризику, клініки, сучасної діагностики, терапії у пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ) ІП раніше не проводилися, ми вважаємо актуальним дослідження цієї проблеми на сучасному етапі для покращення якості медичної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової теми відділу інтенсивної терапії та детоксикації «Удосконалення інтенсивної терапії хворих з бактеріальними та вірусними мікст-нейроінфекціями» (термін виконання 2014 – 2016 рр., № державної реєстрації 0114U000385. Отримано диплом президії НАМН України за кращу науково-дослідну роботу, яка була виконана у 2016 році).

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики та лікування пацієнтів з інвазивними мікозами, що викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. на основі вивчення факторів ризику розвитку, особливостей клініки та інформативності різних діагностичних методів.

Завдання дослідження:

1. Встановити частоту та етіологію інвазивних мікозів в залежності від віку, статі, фонової патології та схем попереднього лікування.

2. Визначити клінічні особливості перебігу інвазивних мікозів в залежності від етіології.

3. Встановити характер змін в системі імунітету пацієнтів з інвазивними мікозами в залежності від етіології, фонового захворювання.

4. Дослідити особливості клініки мікозного менінгоенцефаліту в залежності від етіологічного фактору.

5. Встановити діагностичну цінність сучасних методів діагностики інвазивних мікозів у клінічних умовах.

6. Оцінити ефективність етіотропної терапії інвазивних мікозів в умовах відділення інтенсивної терапії.

Об'єкт дослідження: ІМ (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) у пацієнтів ВІТ ІІІ.

Предмет дослідження: фактори ризику розвитку ІМ в залежності від фонової патології; порушення в системі імунітету пацієнтів з ІМ; особливості клініки ІМ, особливо з ураженням ЦНС; чутливість *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. до АФП; схеми комбінованої етіопатогенетичної терапії ІМ; доцільність і ефективність лікворокорегуючих маніпуляцій у пацієнтів з КрМЕ, КМЕ.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. Визначена частота (60,71 %) реєстрації і етіологічний спектр ІМ у пацієнтів ВІТ ІІІ. Встановлено, що серед ІМ значно домінує інвазивний кандидоз (ІК) (44,70 %), рідше виявляється криптококоз (Кр) (8,82 %) і поєднання Кр з кандидозом (Ка) (7,06 %). У переважної більшості (87,50 %) пацієнтів з ІК виділено *Candida albicans*.

Доведено, що до основних факторів ризику розвитку ІМ для хворих ВІТ ІІІ належить тяжка фонова патологія, тривалі і повторні курси терапії (більше 50 днів), із застосуванням антибактеріальних (Аб) препаратів та глюкокортикостероїдів (ГКС) (більше 17,6 днів), хронічні вірусні і бактеріальні інфекції.

Представлено детальний аналіз і опис клінічних проявів ІМ залежно від фонової патології, основного етіологічного фактору. Встановлено, що у пацієнтів

ВІТ з ІК в 81,82 % випадках спостерігається ураження декількох анатомічних областей.

Представлено аналіз основних показників клітинного і гуморального імунітету у пацієнтів з ІМ. Виявлені кореляційні зв'язки між окремими імунологічними показниками і фоною патологією, етіологічними факторами і характером терапії, що проводиться.

Детально представлена частота реєстрації, груп ризику з розвитку КрМЕ та КМЕ. Описані особливості ініціальних симптомів і частота зареєстрованих синдромів у пацієнтів з КрМЕ, КМЕ.

Проведено детальний аналіз інформативності методів діагностики і показників СМР пацієнтів з КрМЕ та КМЕ. Вперше в Україні з метою виявлення КрАг у біологічних середовищах була використана система РЛА (CALAS®). Доведена її ефективність як основного методу ранньої і швидкої діагностики КрМЕ, особливо у хворих з ВІЛ-інфекцією. Показано, що в 71,43 % випадках у ВІЛ-інфікованих пацієнтів КрАг в СМР РЛА виявлявся при негативній мікроскопії на Кр.

Доведено, що призначення АФТ пацієнтам з високим ризиком розвитку ІМ в 1,9 рази знижує ризик подальшого розвитку і дисемінації ІМ в умовах ВІТ.

Показано, що в терапію пацієнтів з КрМЕ і КМЕ разом з АФП необхідно включати програмовані лікворокорегуючі маніпуляції з метою корекції рефрактерного ГГС і попередження ранньої летальності, особливо у випадках криптокозно-туберкульозного ураження ЦНС.

Практичне значення отриманих результатів. Доведена доцільність комплексного мікологічного обстеження пацієнтів при госпіталізації у ВІТ і на 14-й, 21-й день перебування в стаціонарі, по закінченню або зміні курсів Аб терапії. Описані групи ризику і фактори, які сприяють розвитку ІМ. У цих пацієнтів рекомендовано призначення виключно терапевтичних доз АФП. Описані клінічні форми і прояви ІМ залежно від фонової патології. Надано детальний опис клініки та показників СМР у хворих з КрМЕ і КМЕ. Доведена діагностична цінність методу визначення КрАг РЛА в СМР і крові у пацієнтів з КрМЕ, особливо у ВІЛ-інфікованих. Показана необхідність і представлені схеми проведення лікворокорегуючих маніпуляцій у пацієнтів з КрМЕ і КМЕ.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені в наукову та практичну діяльність ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А. П. Ромоданова НАМН України», ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», Української військово-медичної академії МО України, ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, КЗ КОР «Київський обласний протитуберкульозний диспансер».

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз даних вітчизняної і зарубіжної літератури, визначені

мета і завдання дослідження. Автор клінічно, лабораторно обстежила і пролікувала 157 хворих, оволоділа та впровадила у практику РЛА (CALAS®) по визначенню КрАг, приймала участь у конференціях та наукових конкурсах. Самостійно провела статистичний аналіз, написала всі розділи дисертації, підготувала до друку публікації.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (2014 р., 2015 р., 2016 р., м. Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (2014 р., м. Чернігів); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у XXI сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (2014 р., м. Київ); Третьому міжнародному мікологічному форумі (2015 р., м. Москва); ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (2015 р., м. Тернопіль); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського (2015 р., 2016 р., м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (2016 р., м. Вінниця).

Апробація результатів дисертації проведена на засіданні апробаційної ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» 29.11.2016 р., протокол №5 .

Публікації за темою дисертації. Основні положення роботи відображені в 6 статтях, які включені в перелік наукових фахових видань України; 12 тезах у матеріалах наукових з'їздів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація оформлена на 208 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (126 джерел, 122 з них – латиницею) і додатків. Дисертація ілюстрована 31 таблицею, 34 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження (проспективне і ретроспективне) проведене в 2013-2016 рр. у ВІТД ДУ «ІЕІХ ім. Л. В. Громашевського НАМН України». За спеціально розробленими критеріями відбору було обстежено 170 пацієнтів (68 чоловіків, 102 жінки) у віці від 18 до 88 років (середній вік $41,37 \pm 7,2$ рік), з такими діагнозами як: МЕ (29,41 %), Е (8,82 %), АЕ (10,59 %), РЕМ (13,53 %), ЕМІР (7,06 %), багатоголищеве ураження головного мозку невизначеної етіології (17,06 %). Серед обстежених хворих було 39 ВІЛ-інфікованих осіб.

З однаковою частотою спостерігалися хворі з тяжким (50,00 %) та з середньотяжким перебігом хвороби, у 131 (77,06 %) пацієнта виявлено – хронічно-рецидивуючий, у 38 (22,35 %) – гострий, в одному випадку – підгострий перебіг хвороби. У 117 (68,82 %) хворих була різноманітна супутня соматична патологія, у 26 (15,29 %) – онкопатологія (Оп).

Всім хворим на момент госпіталізації у ВІТД та повторно на 14-й, 21-й день лікування проведено комплексне дослідження мазків із слизових оболонок, крові, сечі, мокротиння і СМР мікроскопічно та культурально з метою виявлення та ідентифікації бактерій та грибів, та визначення чутливості до АФП. Дослідження біологічних субстратів проводили в клінічній лабораторії ДУ «ІЕІХ ім. Л. В. Громашевського НАМН України», «Українському лікувально-діагностичному центрі», сертифікат ISO 9001:2008 TUV Rheinland InterCert №7510060100. Визначення факторів ризику і класифікація ІМ проводилися відповідно до загальновідомих рекомендацій (Васильєва Н.В., 2010, Климко Н.Н., 2010, Кулага В.В., 2010).

За результатами первинного обстеження на наявність ІМ всі пацієнти були розділені на 4 групи: I група – 67 пацієнтів, у яких не був виявлений ІМ (група порівняння), II група — 76 пацієнтів з ІК, III група– 15 пацієнтів з Кр, IV група – 12 пацієнтів з Кр і ІК.

Виявлення капсульного полісахариду *Cryptococcus neoformans* в СМР та сироватці крові проводилось за допомогою якісної і напівкількісної тест-системи CALAS[®], Meridian Bioscience, Europe, чутливість і специфічність якої перевищує 90,00 %. В основі системи є специфічна РЛА з антитілами до полісахариду капсули *Cryptococcus neoformans*. Оцінка проводиться за шкалою від 1+ до 4+. Системою CALAS[®] було проведено 6 досліджень сироватки крові, з них 2 з «+» результатом і 87 досліджень ліквору: в 35 досліджень з «+» результатом.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми «Statistica». Залежно від завдання дослідження і типу даних були застосовані наступні статистичні методи: описова статистика шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильні інтервали (LQ, UQ) і пропорції; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Манна-Уїтні, точним критерієм Фішера; порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою методом ANOVA по Краскелу-Уоллісу, одночасний аналіз взаємозв'язку двох ознак шляхом кореляційного аналізу за Спірменом.

Результати досліджень та їх обговорення.

За результатами первинного обстеження ІМ виявлено у 103 (60,58 %) пацієнтів. Після видової ідентифікації грибів у 76 (44,70 %) хворих був діагностований ІК (II група), у 15 (8,82 %) випадках – Кр (III група), в 12 (7,06 %) – Кр у поєднанні з Ка (IV група) (рис. 1). Хворі без ІМ увійшли у групу порівняння (I група, 67 осіб).

У більшості (87,50 %) пацієнтів з ІК ідентифікована *Candida albicans*, в поодиноких випадках *Candida glabrata* (3,41 %), *Candida tropicalis* (3,41 %), *Candida krusei* (3,41 %), *Candida guilliermondii* (2,27 %) (рис. 2).

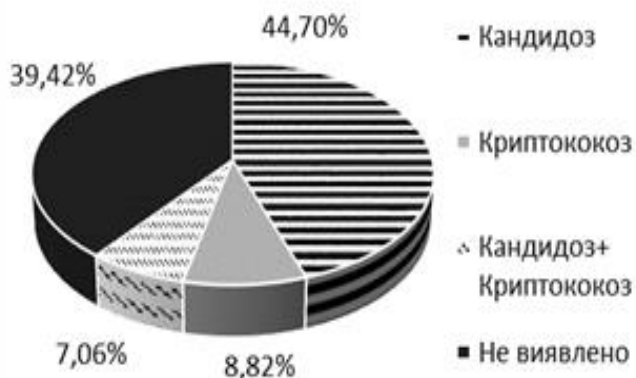


Рис. 1. Етіологічна структура ІМ

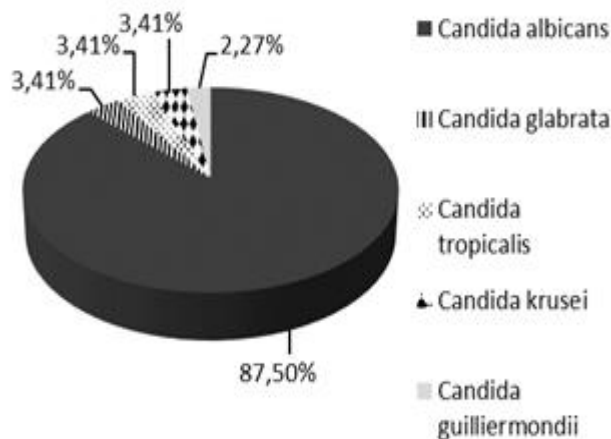


Рис. 2. Видовий спектр *Candida* spp.

Видовий спектр Ка та інтенсивність зростання коливались в різних анатомічних областях. Максимальна концентрація реєструвалася в сечі – $Me=10^7$ КУО/мл, калі – $Me=10^7$ КУО/мл. В мазках з ротоглотки – $Me=10^5$ КУО/мл, в мокротинні – $Me=10^6$ КУО/мл, крові – $Me=10^3$ КУО/мл.

У 85,23 % випадків *Candida* spp. була виділена паралельно з іншими патогенними збудниками. Найчастіше в якості асоціанта з *Candida* spp. у мазках з ротоглотки виділявся *Staphylococcus aureus*, в мокротинні – *Streptococcus pneumoniae*, в сечі – *E. coli*, калі – *Enterococcus faecium*. За даними чутливості грибів до АФП в 6 (8,70 %) випадках була встановлена резистентність до флуконазолу (Фл) і найчастіше серед представників non-albicans.

В усіх випадках ІМ розвивалась як мікст-інфекція. Встановлено, що до факторів, які достовірно підвищують ризик розвитку ІМ, належать тяжкі фонові захворювання, наявність СПОН, попередні тривалі курси комбінованої терапії ($p=0,0002$). Але в кожній групі хворих були виявлені певні відмінності за частотою наявності цих факторів. Так, у II групі (пацієнти з ІК) в 4,6 рази частіше у порівнянні з іншими групами у хворих із соматичної патології реєструвалася пневмонія (21,05 %), хронічний пієлонефрит (21,05 %), в 2,6 рази частіше – ендокринопатії ($p<0,01$). СПОН в II групі реєструвався в 8,2, а в III групі – в 11,1 рази частіше у порівнянні з I групою ($p<0,01$). У II і IV групах в 8 разів частіше зустрічалась Оп ($p<0,01$). Серед пацієнтів IV групи (ІК+Кр) у 5 разів частіше у порівнянні з I групою виявлявся ТБ органів дихання (66,67 % і 13,16 % відповідно) ($p<0,01$). Тяжкий перебіг основного захворювання в II і III групах спостерігався в 2 рази, а в IV – в 3,2 рази частіше у порівнянні з I групою ($p<0,01$), також виявлено негативний помірний кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу хвороби і розвитком ІМ ($|r|=-0,36$; $p=0,01$).

При детальному розгляді спектру збудників, в поєднанні з якими розвивались ІМ, було встановлено, що у II групі в 5 разів частіше реєструвалась мікст-герпесвірусно-бактеріальна інфекція і ВГ ($p=0,04$). Серед пацієнтів III і IV груп в 3 рази частіше у порівнянні з I і II групою – ВІЛ-інфекція і ТБ ($p<0,01$).

Характер та терміни проведеної раніше терапії також достовірно впливали на розвиток ІМ ($p=0,0002$). Пацієнти у ВІТД поступали з інших стаціонарів в середньому на $Me=50,0$ день лікування, але хворі I групи без ІМ (група порівняння) поступали на 20 днів раніше ($Me=30,0$ день), ніж хворі з ІМ II групи ($Me=50,3$ день) і на 80 днів раніше ніж пацієнти III і IV груп ($Me=117,6$ день та $Me=102,7$ день, відповідно) ($p=0,001$). Між групами виявлені достовірні відмінності в частоті проведеної раніше терапії ($p=0,0002$). Так, в II групі число хворих, яким проводилось раніше лікування, було в 1,5 рази більше, в III – в 2,3 рази, а в IV — в 2,6 рази більше, ніж серед I групи. З раніше призначених препаратів найбільш прогностично несприятливе значення в плані розвитку ІМ мали Аб препарати. Пацієнтам II групи Аб призначались в 2,5 рази, в III групі – в 3,0 рази частіше у порівнянні з пацієнтами I групи ($p<0,01$). Середня тривалість Аб терапії при цьому становила $Me=17,6$ днів, а кількість таких курсів коливалась від 1 до 5, в середньому $Me=2$. В монотерапії найчастіше призначався цефтріаксон (32,73 %), меронем (18,18 %), левофлоксацин (10,91 %). У 18,18 % випадків застосовувались різноманітні поєднання препаратів, серед яких частіше комбінація левофлоксацину і цетріаксону (9,08 %). ГКС в 8,8 рази частіше ($p=0,04$) призначались в попередній терапії пацієнтам II групи, протиТБ препарати частіше (в 8 і 2,4 рази відповідно) призначались пацієнтам III (83,33 %) і IV (40,00 %) ($p=0,0002$).

АФП профілактично були призначені лише 18 (10,59 %) пацієнтам. В усіх випадках це був Фл. Доза препарату в середньому становила $Me=150,0$ мг, а тривалість $Me=13,8$ днів.

На тлі основного захворювання клінічні прояви ІМ носили, як правило, стертий, другорядний характер, що разом з недостатньою настороженістю лікарів суміжних спеціальностей сприяло пізній діагностиці. Із 170 пацієнтів лише 7 (4,12 %) були раніше обстежені на наявність ІМ. Одним із симптомів, що частіше зустрічався у даної категорії пацієнтів (78,82 %), була лихоманка ($Me=37,5^{\circ}C$), тривалість якої становила 3 тижні і більше ($Me=21,5$ днів) ($p=0,03$). Порухення свідомості (за ШКГ до рівня $Me=12,5$ балів, $p=0,0001$) і загально мозковий синдром в 3 рази частіше ($p=0,03$) відмічались у пацієнтів III, IV груп, на тлі Кр. На відміну від цього, в групах з ІК відмічено найбільш часте ураження ШКТ, сечостатевої системи і шкіри. Так, біль при ковтанні у 8 разів ($p=0,0003$), печіння язика – у 15 разів ($p=0,0001$), печія – у 8-10 разів ($p=0,0001$), біль в епігастральній ділянці – в 6 разів, ураження шкіри в 3,7 рази ($p=0,0005$), часте болісне сечовипускання в 7,7 рази частіше ($p=0,0001$) реєструвались у II і III групах, у порівнянні з I і IV групами пацієнтів. Індивідуальна клінічна картина ІМ у кожного пацієнта значною мірою визначалася етіологією, зоною ураження, фоновою патологією.

За результатами обстеження у хворих з ІК лише у 16 (18,18 %) пацієнтів було відмічено ураження однієї області, в решті випадках (81,82 %) була виявлена мультифокальна колонізація Ка, із залученням декількох анатомічних областей. З локалізованих форм найчастіше реєструвався ОФК (15,91 %). У випадках ураження 2-х анатомічних областей найбільш характерним було поєднання ОФК+КСС (29,55 %), 3-х і більше областей – ОФК+КСС+КШ (7,95 %). Проте, до найбільш тяжких і прогностично несприятливих випадків належали поєднання з КП і мікози нервової системи (КМЕ і КрМЕ). КП була виявлена у 13 (14,77 %) пацієнтів, у 6 випадках на фоні Оп. Комбіновані клінічні форми ІК найчастіше реєструвалися у пацієнтів з тяжким (55,68 %) перебігом хвороби ($p < 0,01$). На тлі ВІЛ-інфекції ізольованих форм ІК не спостерігалось, характерним було поєднання ІК з Кр, у вигляді КрМЕ. У пацієнтів з Оп в 38,46 % випадків спостерігалось ураження 3-х і більше анатомічних зон. Якщо у ВІЛ-інфікованих у структурі мікозів ЦНС переважає Кр, то на фоні Оп висока частота реєстрації КМЕ (83,33 %). У пацієнтів з тяжким перебігом ВГ, ЦП було виявлено 15 випадків ІК, характерними були ОФК, КСС, КП.

Імуносупресія є важливим фактором розвитку ІМ. У пацієнтів з ІМ мали місце різноспрямовані імунологічні реакції, які залежали від фонові патології, етіологічного фактору. Значні зрушення імунологічних показників спостерігалися частіше в III-IV групах на тлі Кр: зниження абсолютної кількості лімфоцитів більш ніж на 30,00 %, $p < 0,05$ (в IV групі), абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів на 15,00 % (в III групі), і до 25,00 % – в IV групі пацієнтів ($p < 0,05$), зниження абсолютного числа CD8+ лімфоцитів на 12,00 % ($p > 0,05$) на тлі підвищення рівня абсолютного числа активних Т- лімфоцитів на 12,30 % і 53,00 % (в III та IV групах, відповідно, $p < 0,01$). Виявлено також в III групі підвищення абсолютного числа CD22+ на 97,00 %, ($p < 0,01$), абсолютного числа CD16+ лімфоцитів на 46,00 % ($p < 0,05$), на тлі зниження рівня сироваткового імуноглобуліну А на 20,00 % ($M_e = 1,1$ г/л) в III, і до 31,00 % в IV групах у порівнянні з середнім значенням I групи ($p < 0,05$). У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією основним предиктором розвитку ІМ був низький рівень CD4+ лімфоцитів ($M_e = 48$ клітин/мкл).

Нейтропенія, як найбільш відомий фактор розвитку ІМ, була виявлена лише в 11 (6,47 %) пацієнтів (в 3-х випадках на тлі Оп). У пацієнтів з нейтропенією достовірно частіше реєструється КП (45,45 % проти 14,77 % $0,01 < p < 0,05$) і КШ (72,73 % проти 35,23 % $p < 0,01$).

Оп достовірно впливала на такі імунологічні показники як абсолютне число CD8+ лімфоцитів ($|r| = 0,89$; $p = 0,004$), CD22+ лімфоцитів ($|r| = 0,82$; $p = 0,02$), РБТЛ з ФГА $\times 10^9$ ($|r| = 0,77$; $p = 0,04$). У пацієнтів, які пройшли курси променевої і хіміотерапії були виявлені негативні кореляційні зв'язки з абсолютним числом CD3+ лімфоцитів ($|r| = -0,87$; $p = 0,02$), CD16+ лімфоцитів ($|r| = -0,86$; $p = 0,01$), CD22+ лімфоцитів ($|r| = -0,86$; $p = 0,01$), що підтверджує факт пригнічуючої дії цього виду терапії на систему імунітету.

Виявлені також помірні і сильні негативні кореляційні зв'язки між попередньою Аб терапією і абсолютною кількістю CD22+ лімфоцитів ($|r| = -0,56$; $p = 0,02$), CD16+ лімфоцитів ($|r| = -0,44$; $p = 0,02$), раніше проведеною АФТ і абсолютною кількістю CD3+ лімфоцитів ($|r| = -0,45$; $p = 0,03$), CD4+ лімфоцитів ($|r| = -0,42$; $p = 0,04$).

За період дослідження з 170 пацієнтів нами було виявлено 27 (15,88 %) пацієнтів з КрМЕ, 6 (3,53 %) – з КМЕ. Серед хворих з КрМЕ – у 12 (44,44 %) ВІЛ-статус був негативним, у 15 (55,56 %) – позитивним. Всі пацієнти з КМЕ були без ВІЛ-інфекції. Виявлені певні відмінності перебігу та в діагностиці КрМЕ, КМЕ.

Аналіз даних анамнезу дозволив виявити, що у хворих з КрМЕ без ВІЛ-інфекції на ініціальні прояви МЕ впливає преморбідний фон та характер попередніх медичних втручань. Всіх пацієнтів ми умовно розділили на три групи. I група – пацієнти (41,67 %), в яких КрМЕ розвинувся на тлі декомпенсованої соматичної патології. У цієї категорії хворих КрМЕ розвивається більш класично, поступово в продовж кількох тижнів, але у осіб старшого віку можливі варіанти гострого початку хвороби у вигляді ГПМК. II група – пацієнти (50,00 %) з органічною або онкологічною патологією, або проведеними оперативними втручаннями на головному мозку. У цих хворих первинні клінічні прояви Кр досить часто мають вигляд вторинного бактеріального МЕ, або маскуються інфільтративним ростом пухлини, метастазів, при цьому пригнічення свідомості, головний біль, лихоманка, базальна вогнищева неврологічна симптоматика виникають практично одночасно із загально мозковою. III група – пацієнти (8,33 %), у яких була спочатку тяжка інфекційна патологія ЦНС (ТМЕ). Клінічні прояви ТМЕ і КрМЕ схожі, в зв'язку з цим, істотних змін симптоматики впродовж тривалого часу захворювання на тлі приєднання ІМ помічено не було.

У хворих з ВІЛ-інфекцією Кр розвивався як опортуністична інфекція. На момент обстеження ВІЛ-інфекція, відповідала IV клінічній стадії. В усіх 15 випадках КрМЕ поєднувався з ТБ органів дихання, в 53,33 % випадків – ЦНС (ТМЕ) ($p = 0,0001$).

КМЕ в більшості випадків (83,33 %) розвивався на тлі Оп. Від моменту встановлення основного захворювання до появи перших симптомів КМЕ проходило в середньому $3 \pm 1,2$ місяці. Перші прояви КМЕ в 66,67 % випадках були неспецифічні, і розглядалися тривалий час як ураження ЦНС внаслідок Оп. Вогнищева неврологічна симптоматика, у тому числі і базальна, з'являлася ще до появи стійкого ГГС.

Більшість пацієнтів з КрМЕ без ВІЛ-інфекції були переведені у ВІТД з діагнозом гострий МЕ в середньому на $18 \pm 2,1$ день від появи перших симптомів.

При КрМЕ та КМЕ провідними синдромами були порушення свідомості, загально мозковий синдром, ГГС, базальні та ствольні симптоми, рухові, вегетативні, психоемоційні порушення, ознаки СПОН, але в частоті і поєднанні цих синдромів є особливості в залежності від етіології (табл. 1).

Порівняльна характеристика клінічних проявів і показників СМР у пацієнтів з КрМЕ і КМЕ

Клінічні синдроми і симптоми	Пацієнти з КрМЕ з ВІЛ-“-” статусом, n=12		Пацієнти з КрМЕ з ВІЛ-інфекцією, n=15		Пацієнти з КМЕ, n=6		P _{1,2,3}
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Порушення свідомості за ШКГ (балів)	Me=12,1		Me=13,4		Me=9,2		0,005
НГМ	7*	58,33	3*	20,00	4	66,67	0,001
Головний біль інтенсивний	9*	75,00	7*	46,67	6*	100,0	0,001
Нудота	8*	66,67	11*	73,33	6*	100,0	0,001
Ригідність м'язів потилиці	4	33,33	8*	53,33	1*	16,67	0,04
ГГС	11*	91,67	13*	86,67	6*	100,0	0,01
Стволові порушення	7	53,33	5*	33,33	5*	83,33	0,001
Тетрапарез	9*	75,00	3*	20,00	3	50,00	0,04
Психоемоційні порушення	10*	83,33	13*	86,67	6*	100,0	0,03
СПОН	8*	66,67	2*	13,33	3*	50,00	0,03
Прозорість СМР	Мутний в 33,3%*		Прозорий в 100%*		Мутний в 83,33%*		0,03
Цитоз, клітин/мкл	Me=135*		Me=8*		Me=454*		0,001
Відсоток лімфоцитів	Me=85,00%		Me=100,00%*		Me=50,00%*		0,04
Білок, г/л	Me=0,66*		Me=0,28		Me=1,1*		0,03
Тиск, мм вод. ст.	Me=230*		Me=380*		Me=260		0,03
Позитивна мікроскопія	66,67%*		33,33%*		50,00%		0,03
Кількість грибів, клітин/мкл	Me= 20*		Me=93*		Me=28		0,03
Виділення культури гриба, вид гриба	66,67%, Cryptococcus neoformans*		13,33%, Cryptococcus neoformans*		66,67%, Candida albicans		0,01

Примітка: p – між групами розраховано методом Краскела-Уолліса; p – для кількісних показників між групами розраховувалось за методом Манна-Уїтні. Me – медіана, * – різниця між групами.

Клінічно пацієнти з КрМЕ з ВІЛ- “-” статусом та КМЕ були у більш тяжкому стані і прогностично несприятливі, що було пов'язано з наявністю у них тяжкої соматичної або Оп. Більш глибоке порушення свідомості, виражена загально мозкова симптоматика, ствольні порушення реєструвались у пацієнтів з КМЕ і КрМЕ з ВІЛ- “-” статусом ($p=0,005$). Ознаки НГМ в 3,3 рази, ствольні порушення в 2,5 рази частіше були виявлені у пацієнтів з КМЕ у порівнянні з групою з КрМЕ з ВІЛ-інфекцією ($p=0,001$). Ригідність м'язів потилиці, як ізольований симптом менінгеального синдрому, достовірно частіше реєстрували серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p=0,04$). Ознаки ГГС частіше реєструвались серед пацієнтів з КМЕ і КрМЕ з ВІЛ-інфекцією ($p=0,001$). СПОН в 5 і 3 рази, відповідно частіше реєструвався серед пацієнтів з КрМЕ з ВІЛ- “-” статусом і КМЕ ($p=0,03$).

У зв'язку з неспецифічністю і поліморфізмом клінічної симптоматики визначальним в діагностиці мікозів ЦНС є дослідження різними методами СМР. Загальноклінічний аналіз СМР не завжди відображає характер чи підтверджує наявність патологічного процесу в ЦНС, особливо у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, Оп.

За результатами дослідження СМР хворих з ВІЛ- “-” статусом цитоз в середньому становив $Me=135$ клітин, тиск ліквору був підвищеним ($Me=230$ мм вод. ст.) з максимальним значенням до 650 мм вод. ст., рівень білку становив $Me=0,66$ г/л, глюкози – $Me=1,3$ ммоль/л. На момент госпіталізації мікроскопічно у 66,67 % випадках були виявлені Кр. У 41,67 % пацієнтів (із них 33,33 % з негативною мікроскопією) РЛА (CALAS[®]) в СМР виявлено КрАг, в середній концентрації 3+. Культурально гриби роду *Cryptococcus neoformans* були виділені у 8 (66,67 %) хворих.

У ВІЛ-інфікованих хворих на відміну від пацієнтів з ВІЛ- “-” статусом не спостерігались запальні зміни в СМР, незважаючи на наявність опортуністичної мікст-інфекції. При проведенні мікроскопії Кр були виявлені лише у 33,33 % пацієнтів, культурально – у двох (13,33 %), що було у 5 разів рідше у порівнянні з хворими з ВІЛ-негативним статусом ($p=0,01$). При проведенні РЛА у 15 (38,46 %) з 39 в СМР було виявлено КрАг, в 10 випадках (66,67 %) при негативному результаті мікроскопії ($p=0,001$). РЛА (CALAS[®]) концентрація КрАг в СМР у цих хворих коливалась від 2+ – в шести (40,00 %) випадках, 3+ – чотирьох (26,67 %), до 4+ – п'яти (33,33 %) випадках. При аналізі усіх результатів позитивної мікроскопії і РЛА було відмічено, що з 5 випадків позитивної мікроскопії, в 4 – рівень КрАг відповідав вже 4+ і лише в одному 3+, тобто процес був масивний, неконтрольований, давній. При рівні антигену 2+ в жодному випадку Кр мікроскопічно не були виявлені.

З 20 первинно позитивних результатів дослідження СМР на КрАг 14 випадків (70,00 %) було на тлі негативної мікроскопії, з них 10 (71,43 %) на тлі ВІЛ-інфекції ($p<0,01$), що підтверджує високу діагностичну значимість РЛА для даної категорії пацієнтів.

У хворих з КМЕ в 83,33 % випадків спостерігалися запальні зміни СМР. Цитоз в середньому становив $Me=454$ клітини, рівень білку – $Me=1,1$ г/л, глюкози –

Me=1,5 ммоль/л, тиск був підвищеним (Me=260 мм вод. ст.). В 50,00 % випадків *Candida spp.* була виявлена мікроскопічно, у 33,33 % – методом ПЛР. У подальшому у 66,67 % хворих *Candida albicans* була виділена культурально. Мікроскопічно і культурально *Candida spp.* визначалася лише у 2 (33,33 %) пацієнтів.

При поступленні у ВІТД, за результатами комплексного обстеження і аналізу факторів ризику дисемінації Ка 112 (65,88 %) пацієнтам в стартовій терапії були призначені АФП (Фл в середній дозі Me=400,0 мг/добу – 108 (63,63 %) хворим, кетоконазол (0,59 %), ітраконазол (0,59 %), вориконазол (1,18 %). Надалі, за результатами чутливості грибів роду *Candida spp.* у 4 випадках була проведена заміна Фл на вориконазол (1,18 %) і амфотерицин В (1,18 %). Аб терапія була призначена 80 пацієнтам (47,06 %).

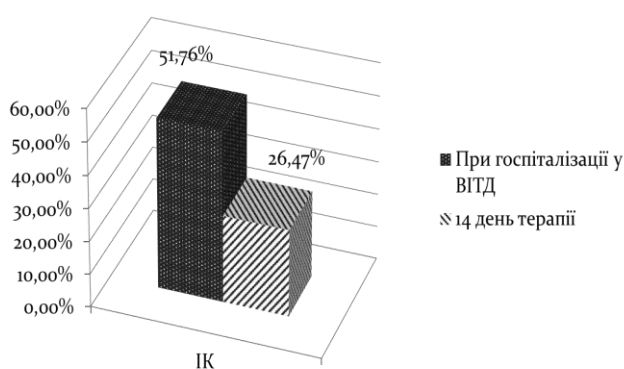


Рис. 3. Частота виявлення ІК на 14 – ий день комбінованої терапії

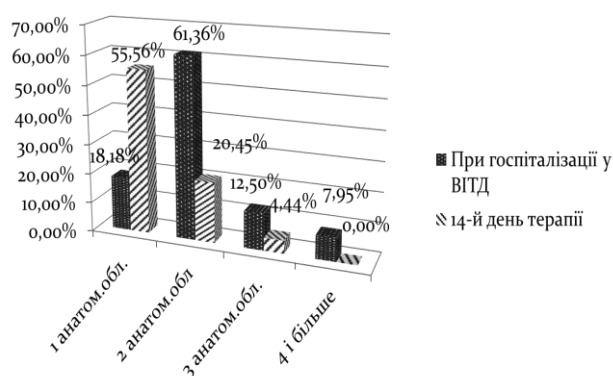


Рис. 4. Виявлення Ка в уражених областях на тлі проведеної комбінованої терапії

За даними повторного обстеження (на 14-ий день лікування) з 88 (51,76 %) пацієнтів з ІК, *Candida spp.* була виділена у 45 (26,47 %) хворих ($p < 0,01$) (рис. 3). У більшості випадків (86,67 %), як і раніше була виділена *Candida albicans*. Видовий спектр штамів з групи non-*albicans* в динаміці практично не змінився, але відмічено зниження інтенсивності зростання грибів роду *Candida spp.* у біологічних середовищах. В динаміці на тлі терапії було виявлено збільшення частоти виділення Ка з однієї анатомічної області (до 28,41 %, проти 18,15 % при первинному обстеженні, $p > 0,05$), при значному зменшенні частоти тяжких комбінованих форм з ураженням трьох анатомічних областей (2,27 %, проти 25,00 % при госпіталізації, $p < 0,01$). Випадків виділення Ка з чотирьох і більше анатомічних областей на 14-й день лікування не було ($p < 0,01$). Призначення адекватної АФТ дозволило в 1,9 рази ($p < 0,01$) знизити ризик розвитку, а в деяких випадках не допустити подальшу дисемінацію Ка, особливо у пацієнтів з тяжкою фоною патологією, при проведенні реанімаційних та оперативних заходів. З фактом призначення АФТ виявлено і максимальний коефіцієнт кореляції $|r|=0,84$, $p=0,001$. Стабільна позитивна динаміка спостерігалася в середньому на 7 – 10-й день безперервної терапії, зниження температури тіла на Me=3,9 день.

Пацієнтам з КрМЕ з ВІЛ-негативним статусом (12 пацієнтів) були призначені АФТ з урахуванням чутливості грибів і стану внутрішніх органів і систем. У шести (50,00 %) випадках стартовим препаратом був амфотерицин В в дозі 0,7 мг/кг, в шести – Фл в дозі 800 мг/добу. У зв'язку з розвитком тяжких небажаних явищ (СПОН) на тлі терапії амфотерицином В (в середньому на 10 – 12-й день лікування) була проведена зміна препарату в чотирьох (33,33 %) випадках на Фл, у двох (16,67 %) пацієнтів – на вориконазол. У чотирьох (33,33 %) випадках стандартна АФТ була доповнена ендолюмбальним введенням амфотерицину В за стандартною методикою. У хворих з КМЕ основним препаратом був Фл в дозі 800 мг/добу. АФТ тривала увесь період перебування пацієнта в стаціонарі $Me=3,0$ міс. Паралельно всім пацієнтам проводилася патогенетична терапія з метою корекції вітальних функцій. Лікування пацієнтів з КрМЕ на тлі ВІЛ-інфекції проводилося в спеціалізованих стаціонарах згідно з діючими протоколами.

В умовах ВІТД пацієнтів з КрМЕ та КМЕ ми застосовували програмовану корекцію тиску СМР частими ЛПІ або постановкою люмбального дренажу. У пацієнтів з ініціальним рівнем лікворного тиску до 350 мм вод. ст. ЛПІ проводилися через день до моменту його нормалізації (<200 мм вод. ст.), у пацієнтів з рівнем лікворного тиску вище 600 мм вод. ст. (2 випадки) – щодня. У випадках якщо після третьої маніпуляції тенденції до нормалізації не спостерігалось – встановлювався люмбальний дренаж. Програмована корекція лікворного тиску і контроль загальноклінічного і мікологічного складу СМР проводився протягом 14 – 21 дня. Надалі дослідження СМР проводилось рідше (раз в 7 – 10 днів).

На тлі цієї комплексної терапії у 33,33 % пацієнтів з КрМЕ та у 66,67 % з КМЕ в середньому на 5–7-у добу спостерігалась стабілізація соматоневрологічного статусу, що чітко було пов'язано з поступовим регресом ГГС, інтоксикаційного синдрому. У хворих з КрМЕ зменшення рівня цитозу (на 20,00 %), білку, мікроскопічно кількості грибів, що брунькуються, спостерігалось в середньому на 5 добу, з подальшим повільним зниженням впродовж декількох тижнів і місяців. Подібні тенденції санації СМР спостерігались і серед хворих з КМЕ. При КрМЕ в трьох (25,00 %) випадках мікроскопічно Кр не виявлялися вже на 14-й день терапії, по одному (8,33 %) випадку – на 24-й, 46-й і 58-й день лікування. У двох (16,67 %) пацієнток (при поєднанні з ТМЕ) навіть на 5-му місяці АФТ стійкої санації СМР досягти не вдалося.

У більшості випадків КМЕ мікологічну санацію СМР вдалося досягти раніше, вже на 3-му тижні безперервної АФТ. При цьому загальноклінічні показники СМР нормалізувалися у цих пацієнтів в середньому на 2-му тижні.

Позитивна динаміка за даними загальноклінічного і мікологічного дослідження СМР не корелювала з клінічною. У більшості (до 83,33 %) пацієнтів утримувалась стійка вогнищева симптоматика, але необхідно враховувати, що частина цієї симптоматики утримувалася і прогресувала за рахунок основного захворювання.

У 7 (58,33 %) випадках КрМЕ (у 2-х – при негативній мікроскопії СМР на наявність Кр) незважаючи на терапію, настав летальний наслідок (в середньому на 4-му місяці АФТ). Всього на 1-му місяці терапії померло двоє (16,67 %) пацієнтів (фонова патологія – Оп). Після 3-го місяця терапії – 5 (41,67 %) осіб. Один пацієнт нині продовжує лікування. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів на 1-му місяці терапії померло дев'ять (60,00 %) осіб, після 3-го місяця – один (6,67 %).

Серед хворих з КМЕ четверо (66,67 %) померло в терміни від 3-х тижнів до 6-ти місяців. Всі вони були з КМЕ, що розвинувся на тлі Оп, що значно обтяжувало стан пацієнтів і від самого початку робило прогноз для життя складним і несприятливим.

Таким чином, проведені дослідження доводять, що ІМ (*Candida* і *Cryptococcus* spp.) є серйозною медичною проблемою для пацієнтів ВІТ ІІІ. Клінічні прояви цієї патології різноманітні, найбільш тяжкими і прогностично несприятливими формами є ураження ЦНС. Діагностика цієї патології, у більшості випадків несвоєчасна, що значно знижує ефективність терапії. У виборі діагностичних методів, особливо у випадках генералізованого процесу, уражень ЦНС необхідно віддавати перевагу сучасним високочутливим методам: визначення КрАг РЛА і ПЛР.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне науково-практичне завдання – підвищення ефективності діагностики і лікування пацієнтів з інвазивними мікозами, викликаними дріжджеподібними грибами (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp.) на підставі вивчення особливостей клініки, діагностики і терапії.

1. За результатами первинного обстеження пацієнтів ВІТ ІІІ ІМ, викликаних дріжджеподібними грибами, реєструються у 60,71 %, серед них домінує ІК (44,70 %), рідше виявляється Кр (8,82 %) і поєднання Кр з ІК (7,06 %). У більшості пацієнтів (87,50 %) з ІК ідентифікована *Candida albicans*, в поодиноких випадках *Candida glabrata* (3,41 %), *Candida tropicalis* (3,41 %), *Candida krusei* (3,41 %), *Candida guilliermondii* (2,27 %). В усіх випадках ІМ були представлені у вигляді мікст-інфекції або поєднаної патології.

2. ІМ в умовах ВІТ ІІІ частіше реєструються у хворих з тяжкою соматичною патологією (76,32 % у випадках ІК, і 91,67 % у випадках поєднання ІК і Кр) ($p=0,0002$), онкопатологією ($p=0,0007$), поліорганною недостатністю ($p=0,001$), після проведення раніше тривалої (більше 50 діб) терапії, із застосуванням антибактеріальних (більше 17,6 днів) ($p=0,0002$), гормональних препаратів ($p=0,04$). ІК, як мікст-інфекція у 5 разів частіше у порівнянні з іншими групами реєструвалась у пацієнтів з герпесвірусно-бактеріальною інфекцією та ВГ. Криптококоз – в 3 рази частіше у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і ТБ ($p=0,04$).

3. На тлі основного захворювання клінічні прояви ІМ носили стертий, другорядний, поліморфний характер. Найбільш частим (78,82 %) загальним симптомом була тривала лихоманка – $Me=21,5$ днів і більше ($p=0,03$).

При криптококозі більш характерними ($p=0,0001$) були симптоми ураження ЦНС у вигляді КрМЕ (порушення свідомості, загально мозковий синдром, ГГС), при кандидозі – ураження ШКТ, сечостатевої системи і шкіри ($p=0,001$). У 81,82 % пацієнтів з ІК спостерігалось ураження 2-х і більше анатомічних областей. З локалізованих форм найбільш часто реєструвався ОФК (15,91 %), при ураженні 2-х і більше анатомічних областей – поєднання ОФК+КСС (29,55 %), ОФК+КСС+КШ (7,95 %). До найбільш тяжких випадків і прогностично несприятливих належали поєднання з КП (14,77 %), КМЕ (6,82 %) і КрМЕ (15,88 %).

4. Серед пацієнтів з ІМ без ВІЛ-інфекції більш виражені зміни в імунологічних показниках реєструвались у осіб з криптококозом і поєднанням криптококозу з кандидозом: підвищення абсолютного числа CD16+ лімфоцитів на 46,00 % ($p<0,01$), CD22+ лімфоцитів – на 97,00 % ($p<0,01$), активних Т-лімфоцитів – від 53,00 % до 123,00 % ($p<0,01$), на фоні зниження фагоцитарного числа в 1,3 рази ($p<0,01$) і рівня сироваткового імуноглобуліну А на 20,00-30,00 % ($p<0,05$). Предиктором розвитку ІМ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів був украй низький рівень абсолютного числа Т-хелперів (CD4+) – $Me=48$ клітин/мкл.

5. КрМЕ був виявлений у 15,88 % пацієнтів з нейроінфекцією, в тому числі в 38,46 % серед ВІЛ-інфікованих. Ініціальні прояви КрМЕ залежать від фонові патології, віку, проведених оперативних втручань і можуть протікати як класично, так і за типом вторинного гнійного МЕ чи ГПМК. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів КрМЕ найбільш часто поєднувався з ТБ легень (100,00 %) і ТМЕ (53,33 %) ($p<0,01$). КМЕ було виявлено у 3,53 % хворих і в переважній більшості (83,33 %) випадків був ускладненням Оп ($p<0,01$). Більш глибоке порушення свідомості, виражена загально мозкова симптоматика, ствольні порушення, СПОН частіше реєструвались у пацієнтів з КМЕ і КрМЕ з ВІЛ-негативним статусом ($p<0,01$). Менінгеальний симптом, рефрактерний ГГС були більш характерні для КрМЕ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ($p<0,05$).

6. Встановлено, що мікроскопія СМР та культуральний метод не достатньо інформативні в діагностиці КрМЕ, КМЕ, оскільки підтверджують діагноз лише в 66,67 % випадках у пацієнтів з ВІЛ-негативним статусом і 33,33 % – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p=0,03$). Основним методом ранньої і швидкої діагностики КрМЕ слід вважати РЛА (CALAS[®]) для виявлення КрАг в біологічних середовищах. В 71,43 % випадках у ВІЛ-інфікованих пацієнтів КрАг РЛА в СМР виявлявся при негативній мікроскопії ($p=0,01$). Виявлення Кр при мікроскопії у всіх пацієнтів корелювало із пізно діагностованими випадками і високим мікологічним навантаженням, що підтверджувалось високою концентрацією антигену в СМР РЛА (CALAS[®]). У пацієнтів з КМЕ найбільш інформативним та чутливим методом діагностики слід вважати ПЛР. В 33,33 % випадків при негативній мікроскопії діагноз КМЕ був підтверджений саме цим методом.

7. За результатами комплексного аналізу усіх факторів 65,88 % пацієнтам ВІТД у стартовій терапії були призначені АФП, найчастіше Фл (63,63 %), в середній

дозі 400 мг. На тлі комбінованої терапії частота реєстрації ІК знизилась з 51,76 % до 26,47 % випадків ($p < 0,01$), в 11 раз зменшилась частота тяжких комбінованих форм з ураженням трьох анатомічних областей і більше ($p < 0,01$), випадків дисемінації виявлено не було. Зниження температури тіла спостерігалось на Ме=3,9 день, регрес неврологічної симптоматики на Ме=8,6 день терапії.

8. На тлі комбінованої АФТ і лікворокорегуючої терапії КрМЕ, КМЕ клінічно позитивна динаміка, корекція ГГС спостерігаються вже з 7-го дня лікування, тоді як мікроскопічно санація СМР – на Ме=28 день при КрМЕ і на Ме=21 день – при КМЕ. Позитивна лікворологічна динаміка не корелювала з клінічною. В 83,00 % випадків у пацієнтів зберігалась вогнищева неврологічна симптоматика, частина з якої була обумовлена основним захворюванням. Найбільш високі показники летальності, особливо протягом перших 3-х місяців терапії, реєструвались при КрМЕ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (66,67 %), рідше серед осіб з ВІЛ-негативним статусом (58,33 %). При КМЕ летальність становила 66,67 % і була обумовлена в більшій мірі прогресуванням основного захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою попередження розвитку і дисемінації ІМ (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*), внутрішньолікарняної інфекції, всіх пацієнтів, що поступають у ВІТ ІІІ, (потім повторно на 14-й, 21-й день терапії) необхідно комплексно обстежувати на наявність ІМ. Особливою групою ризику слід вважати осіб з тяжкою соматичною патологією, Оп, ендокринопатією і ВІЛ-інфікованих. У пацієнтів, яким проводяться реанімаційні і оперативні втручання, необхідно додатково досліджувати мазки і змиви з катетерів і біологічних середовищ, з якими вони контактують (рекомендована періодичність – кожні 10 днів).

2. Пацієнтам з високим ризиком розвитку ІМ, особливо на тлі тривалої антибактеріальної терапії, доцільно призначати АФП лише в терапевтичних дозах, з подальшим моніторингом чутливості грибів до АФП.

3. Необхідно враховувати, що ініціальні симптоми КрМЕ і КМЕ часто визначаються фоною патологією. Загальноклінічні показники, мікроскопія СМР також не відображають тривалість і характер патології, ефективність терапії, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, онкохворих. Визначальним в ранній діагностиці і контролі ефективності терапії КрМЕ є застосування системи для визначення КрАг в СМР РЛА (CALAS[®]), КМЕ – ПЛР.

4. У пацієнтів з мікозним ураженням головного мозку, ТМЕ з метою адекватної корекції ГГС рекомендовано проводити лікворокорегуючі маніпуляції за наступною схемою:

- з ініціальним рівнем лікворного тиску до 350 мм вод. ст. проведенням ЛП через день до моменту її нормалізації (<200 мм вод. ст.);

- з рівнем лікворного тиску вище 600 мм вод. ст. – проведенням ЛП щодня і постановкою зовнішнього люмбального дренажу (на 7-10 днів) у випадках стійкої лікворної гіпертензії.

5. На підставі проведеного аналізу, до несприятливих клініко-лабораторних ознак перебігу КрМЕ, КМЕ можна віднести:

- пізню діагностику захворювання і відповідно несвоєчасно розпочату АФТ (на 2–3 тижні хвороби);
- стійке збереження вогнищевих симптомів (базальних, ствольових) на тлі терапії (більше 4–6 тижнів), що проводиться;
- тривале збереження в СМР помірного цитозу (≤ 50 – 100 клітин) на тлі значної кількості форм Кр, Ка (≥ 200), що брунькуються);
- стійкий, рефрактерний ГГС ≥ 400 мм вод. ст. більше 2-х тижнів на тлі терапії, що проводиться, і постановки люмбального дренажу;
- фонова патологія у стадії декомпенсації (особливо ЦД, ТБ).

ПУБЛІКАЦІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Говорова Д.В. Микозы центральной нервной системы/ Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Профілактична медицина. – 2013. – №3-4 (21). – с.71-77. *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено обстеження і лікування хворих, аналіз їх результатів, підготовлено статтю до друку).*

2. Панасюк Е.Л. Клинико-лабораторные особенности криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с ВИЧ-негативным статусом / Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова, С.П. Борщев, А.В. Филипенко // Scientific Journal “ScienceRise”. – 2015. – №9/3(14). – с.102-111. *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено обстеження і лікування хворих, аналіз їх результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Говорова Д.В. Анализ характера и эффективности профилактики инвазивных микозов у онкологических больных / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2015. – Вип.44. – Т.2. – с.68-73. *(Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, проаналізовані та узагальнені результати досліджень).*

4. Борщев С.П. Интракраниальные методы коррекции ликворной гипертензии при нейроинфекциях. / С.П. Борщев, О.Л. Панасюк, Д.В. Говорова, В.І. Матяш, М.А. Сапон // Профілактична медицина. – 2015. – №3-4 (25). – с.52-59. *(Дисертант приймала участь у обстеженні і лікуванні хворих, обговоренні результатів дослідження, узагальненні матеріалу роботи).*

5. Говорова Д.В. Особенности клиники и диагностики кандидозного менингоэнцефалита / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2016. – Вип. 45. – Т.2. – с. 52-60. *(Дисертантом вивчені літературні джерела за темою роботи, приймала участь в лікуванні і обстеженні хворих, оформленні статті).*

6. Говорова Д.В. Результаты мониторинга инвазивного кандидоза у пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного профиля / Д.В. Говорова,

Е.Л.Панасюк, В.И. Матяш, Т.Л. Токунова, С.П. Борщев, Л.В. Березина, О.П. Мостовая // Профілактична медицина. – 2016. – №3-4 (27). – с.96-106. *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено обстеження і лікування хворих, аналіз їх результатів, підготовлено статтю до друку).*

7. Панасюк Е.Л. Опыт применения воритаба в комбинированной терапии грибковых менингоэнцефалитов / Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова, В.И. Матяш, Т.Л. Токунова, О.П. Мостовая // Людина та ліки – Україна. VI Національний конгрес. Тези доповідей. 21-22 березня 2013 року, Київ. – с.12.

8. Панасюк Е.Л. Опыт применения ликворокорректирующих манипуляций при менингоэнцефалитах микозной этиологии / Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова // Людина та ліки – Україна. Національний конгрес. Тези доповідей. 1-3 квітня 2014 року, Київ. – с.9.

9. Панасюк Е.Л. Риск развития криптококкового менингоэнцефалита у пациентов с онкопатологией ЛОР-органов / Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти». 4-5 червня 2014 року, Суми. – с. 69-71.

10. Говорова Д.В. Динаміка санації ліквору при мікозному менингоенцефаліті./ Д.В. Говорова// Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів: «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб». жовтень 2014 року, Харків. – с.57-59.

11. Говорова Д.В. Опыт применения озонотерапии в комплексном лечении грибково-паразитарных менингоэнцефалитов. / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк, В.И. Матяш, Л.В. Березина // Профілактична медицина. – 2014. – №3-4 (23). – с. 43.

12. Говорова Д.В. Роль грибковой инфекции в сочетанной патологии. / Д.В. Говорова, О.Л. Панасюк // Матеріали III Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України». 14-16 жовтня 2014 року, Київ. – с. 87.

13. Говорова Д.В. Инвазивные микозы у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Успехи медицинской микологии. Т. 14. – М.: Нац.акад. микол. – 2015. – с. 122 – 125.

14. Говорова Д. В. Антифунгальная терапия инвазивных микозов / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Матеріали науково-практичної конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань». 9-10 квітня 2015 року, Київ. – с. 30-31.

15. Говорова Д.В. Значення системи CALAS у ранній діагностиці криптококового менингоенцефаліту / Д.В. Говорова, О.Л. Панасюк, О.П. Мостова, Я.В. Лопатіна // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці». 7-9 жовтня 2015 року, Тернопіль. – с. 234-236.

16. Говорова Д.В. Определение криптококкового антигена системой CALAS в динамике / Д.В. Говорова, Е.Л. Панасюк // Людина та ліки – Україна. Конгрес з міжнародною участю. Тези доповідей. 31 березня-1 квітня 2016 року, Київ. – с.8.

17. Говорова Д.В. Частота виявлення інвазивних мікозів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії / Д.В. Говорова Д.В., О.Л. Панасюк, В.І. Матяш, С.П. Борщов, Л.В. Березіна, Т.Л. Токунова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги». 29-30 вересня 2016 року, Вінниця. – с.43-45.

18. Панасюк Е.Л. Предикторы развития инвазивного кандидоза у пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного профиля / Е.Л. Панасюк, Д.В. Говорова // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В.Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМН України». 12-13 жовтня 2016 року, Київ. – с. 92-93.

АНОТАЦІЯ

Говорова Д. В. Інвазивні мікози, викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*: особливості клініки, діагностики і лікування.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби / ДУ „Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України”. – Київ, 2017.

В дисертаційній роботі на основі обстеження 170 пацієнтів ВІТ ІІІ представлена частота і спектр мікозів і фактори ризику її розвитку. Встановлено, що при первинному обстеженні ІМ реєструється у 60,58 % хворих, при цьому значно домінує інвазійний кандидоз (44,70 %), рідше виявляється криптококоз (Кр) (8,82 %) і поєднання Кр з кандидозом (7,06 %). В усіх випадках інвазивний мікоз був мікст-інфекцією. В 81,82 % випадках спостерігалась мультифокальна колонізація кандид, із залученням до патологічного процесу декількох анатомічних областей. Проведено аналіз основних показників імунітету у даної категорії пацієнтів. Показано, що до найбільш тяжких випадків ІМ належать КрМЕ (15,88 %) і КМЕ (3,53 %). Описані особливості ініціальних симптомів і частота зареєстрованих синдромів, показники СМР у пацієнтів КрМЕ, залежно від ВІЛ-статусу і КМЕ. Представлена висока інформативність і діагностична цінність системи для виявлення КрАг РЛА (CALAS[®]), особливо для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Був проведений аналіз ефективності і особливостей антифунгальної терапії у пацієнтів з інвазивними мікозами в умовах ВІТ ІІІ, у тому числі і в умовах ураження нервової системи.

Ключові слова: інвазивний мікоз, кандидоз, криптококоз, менінгоенцефаліт, діагностика, антифунгальна терапія.

АННОТАЦИЯ

Говорова Д. В. Инвазивные микозы, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp.: особенности клиники, диагностики и лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни / ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины". – Киев, 2017.

В диссертационной работе на основании обследования 170 пациентов ОИТ ИП представлена частота, этиологический спектр ИМ и факторы риска ее развития. Установлено, что при первичном обследовании микозы регистрируются в 60,58 % больных, при этом значительно доминирует инвазивный кандидоз (44,70 %), реже определяется криптококкоз (Кр) (8,82 %) и сочетание Кр с кандидозом (7,06 %). По данным первичного микологического исследования у большинства пациентов (87,50 %) с Ка идентифицирована *Candida albicans*, в единичных случаях *Candida glabrata* (3,41 %), *Candida tropicalis* (3,41 %), *Candida krusei* (3,41 %), *Candida guilliermondii* (2,27 %). Во всех случаях инвазивный микоз был микст-инфекцией. У 85,23 % случаев *Candida* spp. была выделена параллельно с другими патогенными возбудителями. Было установлено, что ИК чаще всего развивался у пациентов с тяжелой сопутствующей (76,32 %) или фоновой патологией (78,41 %). Среди 12 пациентов с микстом Ка и Кр фоновая патология регистрировалась значительно чаще и представляла 91,67 % ($p < 0,01$). В качестве фоновой патологии наиболее прогностически неблагоприятное значение имеет Оп и эндокринопатия. Так же, неблагоприятное прогностическое значение имеют повторные и длительные курсы терапии (более 50 дней) с использованием Аб препаратов ($Me = 17,6$ дней).

Проведен анализ основных показателей иммунитета у данной категории пациентов. У пациентов с Кр и Кр в сочетании с Ка отмечено повышение абсолютного числа CD16+ лимфоцитов, CD22+ лимфоцитов, активных Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа на фоне снижения уровня сывороточного иммуноглобулина А, что свидетельствует об остроте воспалительного процесса с привлечением слизистых оболочек. Предиктором развития ИМ у ВИЧ-инфицированных пациентов был очень низкий уровень абсолютного числа Т-хелперов (CD4+) и составлял $Me = 48$ клеток/мкл.

На фоне основного заболевания клинические проявления ИК носили, как правило, стертый, второстепенный характер. В 78,26 % случаях наблюдалась мультифокальная колонизация кандид, с привлечением к патологическому процессу нескольких анатомических областей. КП была выявлена у 13 (14,77 %) пациентов, в 6 случаях на фоне Оп. Чаще всего тяжелые формы ИК с поражением 3-х анатомических областей и больше, развитием пневмонии отмечалось у пациентов со вторичным МЭ, сепсисом, Э, ЦП, в стадии декомпенсации осложненного отечно-асцитическим синдромом. К наиболее тяжелым случаям ИМ относятся КрМЭ (15,88 %) и КМЭ (3,53 %). Описаны особенности инициальных симптомов и частота

зарегистрированных синдромов, показатели ликвора у пациентов с КрМЭ, в зависимости от ВИЧ-статуса и КМЭ. Представлена высокая информативность и диагностическая ценность системы для выявления КрАг РЛА (CALAS®), особенно для ВИЧ-инфицированных пациентов. Традиционные методы лабораторной диагностики (микроскопия, культуральный метод) Кр ЦНС информативны только в 66,67 % случаях для пациентов с ВИЧ-негативным статусом и еще в 2 раза меньше (33,33 %) – для ВИЧ-инфицированных пациентов. Во всех случаях позитивная микроскопия на Кр коррелировала с поздно диагностированными случаями. У ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне КрМЭ воспалительных изменений в СМЖ не наблюдалось даже при наличии форм криптококков, которые почкуются. С целью ранней диагностики Кр, а также мониторинга эффективности терапии необходимо применять систему для определения КрАг РЛА, при КМЭ – ПЦР.

Проведен анализ эффективности и особенностей АФТ у пациентов с ИМ в условиях ОИТ ИП, в том числе, и в случаях поражения нервной системы. По результатам комплексного обследования и анализа факторов риска диссеминации Ка 65,88 % пациентам в стартовой терапии были назначены АФП, чаще всего Фл (63,63 %), в средней дозе 400 мг. На фоне комбинированной терапии частота регистрации ИК снижалась с 51,76 % до 26,47 % случаев ($p < 0,01$), увеличилась частота локального выделения кандид из одной анатомической области, при значительном уменьшении частоты выявления тяжелых комбинированных форм с поражением трех анатомических областей (4,44 %), случаев диссеминации выявлено не было. По данным повторного микологического исследования в большинстве случаев (86,67 %), как и раньше, была выделена *Candida albicans*. Частота выделения и видовой спектр штаммов из группы non-albicans в динамике практически не изменилась. Однако, отмечено снижение интенсивности роста грибов рода *Candida spp.* в биологических средах.

С целью повышения эффективности патогенетической терапии и снижения частоты ранней летальности при микозных менингоэнцефалитах обоснована необходимость проведения программированных ликворокорректирующих манипуляций.

Ключевые слова: инвазивный микоз, кандидоз, криптококкоз, менингоэнцефалит, диагностика, антифунгальная терапия, отделение интенсивной терапии инфекционного профиля.

ANNOTATION

Hovorova D.V. Invasive mycoses caused by yeasts fungi of sort of *Candida* spp. and *Cryptococcus* spp.: features of clinic, diagnostics and treatment. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.13 – infectious diseases / SI «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2017.

Frequency and spectrum of mycotic infection (MI) and risk of its development factors are presented in dissertation work, on the basis of inspection of 170 patients of intensive care unit (ICU) infectious profile (IP). It is set that at a primary inspection MI registers 60,58 % of patients, herewith an invasive candidiasis (IC) (44,70 %) prevails considerably, rarer cryptococcosis (Cr) (8,82 %) appears and combination of Cr with a candidiasis (Ca) (7,06 %). In all cases, invasive mycoses were a mixed infection. There was multifocal colonization of *Candida* spp. In 81,82 % of cases, with bringing in to the pathological process of a few anatomic areas. The analysis of basic indexes of immunity is conducted at this category of patients. It is shown that CrME (15,88 %) and CaME (3,53 %) belong to the worst cases of MI. Features of symptoms and frequency of the registered syndromes, indexes of cerebrospinal fluid (CSF) for the patients of CrME, depending on HIV-status and CaME are described. High informing and diagnostic value of the system for the exposure of cryptococcal antigen of latex agglutination (LA) test (CALAS[®]) especially for the patients with HIV-status are presented. The analysis of efficiency and features of antifungal therapy is conducted for patients with invasive mycoses in the conditions of ICU IP, including in the conditions of defeat of the nervous system.

Keywords: mycotic infections, invasive mycoses, candidiasis, cryptococcosis, meningoencephalitis, diagnostics, antifungal therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- Аб – антибактеріальна
 АЕ – арахноенцефаліт
 АФП – антифунгальний препарат
 АФТ – антифунгальна терапія
 ВГ – вірусний гепатит
 ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
 ВІЛ- “-”статус – ВІЛ-негативний статус
 ВІТД – відділення інтенсивної терапії і детоксикації ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМН України»
 ГГС – гіпертензійно-гідроцефальний синдром
 ГКС – глюкокортикостероїди
 ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
 Е – енцефаліт
 ЕМ – енцефаломієліт
 ЕМПП – енцефаломієлополірадикулоневрит
 ІК – інвазивний кандидоз
 ІМ – інвазивний мікоз
 ІП – інфекційний профіль
 Ка – кандидоз, кандида
 КМЕ – кандидозний менінгоенцефаліт
 КП – кандидозна пневмонія
 Кр – криптококоз, криптокок
 КрАг – криптококовий антиген
 КрМЕ – криптококовий менінгоенцефаліт
 КСС – кандидоз сечостатевої системи
 КУО – колонієутворююча одиниця
 КШ – кандидоз шкіри
 КШКТ – кандидоз шлунково-кишкового тракту
 ЛП – люмбальна пункція
 МЕ – менінгоенцефаліт
 НГМ – набряк головного мозку
 Оп – онкопатологія
 ОФК – орофарінгеальний кандидоз
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
 протиТБ - протитуберкульозний
 РЕМ – разсіяний енцефаломієліт
 РЛА – реакція латекс-аглютинації
 СМР – спинномозкова рідина
 СПОН – синдром поліорганної недостатності
 ТБ – туберкульоз
 ТМЕ – туберкульозний менінгоенцефаліт

Фл – флуконазол

ЦНС – центральна нервова система

ЦП – цироз печінки

ШКГ – шкала ком Глазго

CALAS[®] – Cryptococcal Antigen Latex Agglutination System

Me – медіана

Підписано до друку 14.08.2017 р. Формат 60х90/16.
Папір офісний. Гарнітура Таймс Нью Роман.
Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100. Зам. № 2917

Надруковано ФОП «Черенок К.В.»
Свідоцтво В02 №353856 від 25.09.2006 р.
м. Київ, вул. Пушкінська, 45/2
тел.: (044) 235-81-92, 228-45-05