

ВІДГУК

доктора медичних наук, професора кафедри військової терапії

Трихліб Володимира Івановича на дисертаційну роботу

Говорової Дар'ї Володимирівни

«Інвазивні мікози, викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*: особливості клініки, діагностики і лікування», поданої до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю: 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Актуальність. Мікози займають сьоме місце в структурі причин летальних наслідків від інфекцій. Останні оцінки показують, що у всьому світі більш ніж 300 мільйонів чоловік страждають від серйозних грибкових інфекцій, з них найбільш поширеними і небезпечними для життя інвазивними мікозами є: *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.* Основним чинником, що сприяє розвитку інвазивних мікозів є імуносупресія, яка супроводжує ряд патологічних станів (онкопатологію, ВІЛ-інфекцію, тяжкі соматичні захворювання у стадії декомпенсації, туберкульоз), але у кожній групі хворих є свої фактори, які є передумовою розвитку цих станів. Хворі відділення інтенсивної терапії інфекційного профілю, безумовно є дуже складною категорією пацієнтів, вони за спектром впливу різних факторів відрізняються від інших вже відомих груп, але предиктори розвитку інвазивних мікозів раніше не аналізувалися.

До найбільш несприятливих і тяжких форм інвазивних мікозів (*Candida* і *Cryptococcus spp.*) належить менінгоенцефаліт, який часто має перебіг у вигляді «безсимптомного» в клінічному і лабораторному плані, супроводжується усукладненнями, серед яких провідне місце займає гіпертензивно-гідроцефальний синдром (до 40-60%) із летальним наслідком (до 80%). Враховуючи труднощі ранньої діагностики інвазивних мікозів та неспецифічний характер клінічних проявів важливо орієнтуватися на сучасні та інформативні методи діагностики цих станів. Проте порівняльний аналіз інформативності різних методів діагностики із застосуванням сучасної

системи CALAS для виявлення криптококового антигену в біологічних середовищах реакцією латекс-аглотинації в Україні раніше не проводився.

Згідно з відомими схемами лікування інвазивних мікозів, особливо у випадках ураження нервової системи, пріоритет належить тривалому застосуванню системних антимікотиків. Проте, при призначенні антифунгальної терапії необхідно враховувати високу токсичність деяких препаратів, особливо для пацієнтів з тяжким ураженням внутрішніх органів, викликаних основною патологією (цукровий діабет, онкопатологія), розвиток резистентності грибів до сучасних антимікотиків, необхідність проведення адекватної патогенетичної терапії. Особливу увагу у пацієнтів з церебральними мікозами слід приділяти своєчасній корекції гіпертензійно-гідроцефального синдрому, оскільки саме цей патологічний стан обумовлює максимальну летальність в перші місяці захворювання. З метою корекції цього стану та забезпечення діагностичного контролю за показниками ліквору автор застосовує схеми лікворокорегуючих процедур, ефективність та доцільність призначення яких також раніше не розглядались.

В Україні комплексні дослідження інвазивних мікозів (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*) з описом особливостей клініки, діагностики і терапії у пацієнтів відділень інтенсивної терапії інфекційного профілю не проводилися. У зв'язку з цим дослідження, що проводяться в цьому напрямку, представляють собою науково-практичний інтерес.

Метою роботи було: 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.

Згідно з поставленою метою було сформульовано 6 завдань, при виконанні яких було отримано наступні наукові висновки:

- Проведено аналіз особливостей клінічних проявів менінгоенцефалітів, викликаних дріжджеподібними грибами роду *Candida i Cryptococcus spp.*, з визначенням факторів ризику їх розвитку у пацієнтів відділення інтенсивної терапії інфекційного профілю.

- Визначені особливості кандидозного та криптококового менінгоенцефаліту, у тому числі серед ВІЛ-інфікованих.

- Показано, що групою ризику з розвитку криптококового менінгоенцефаліту на фоні ВІЛ-негативного статусу, є пацієнти з онкопатологією (особливо лор-органів, головного мозку), хронічною соматичною патологією у стадії декомпенсації, туберкульозом. Описані особливості ініціальних симптомів і частота зареєстрованих синдромів у пацієнтів з криптококовим менінгоенцефалітом. Представлені клініко-лікворологічні особливості криптококового менінгоенцефаліту залежно від ВІЛ-статусу.

- Представлено частоту та групи ризику з розвитку кандидозного менінгоенцефаліту. Доведено, що в 83,33% випадків кандидозний менінгоенцефаліт став ускладненням онкологічного процесу. Описані особливості клініки і показників ліквору у цієї категорії хворих. Доведено, що летальність (67,67%) при кандидозному менінгоенцефаліті визначалася у більшості випадків прогресуванням основного захворювання.

- Встановлено, що стандартні методи діагностики (мікроскопічний, мікологічний) в певних умовах є малоінформативними і потребують тривалого часу. Необхідний пошук новітніх, швидких, високоспецифічних методів дослідження. Один з таких методів використаний під час дисертаційної роботи, що базується на виявленні криптококового антигену реакцією латекс-аглютинації (CALAS). Публікацій на тему використання цієї системи в Україні не було.

Практичне значення одержаних результатів. Описані групи ризику і фактори, які сприяють розвитку інвазивних мікозів, клінічні форми та їх прояви залежно від фонові патології. Доведена доцільність комплексного мікологічного обстеження пацієнтів при госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та в динаміці. Показана діагностична цінність методу визначення криптококового антигену в лікворі і крові у пацієнтів з криптококовим менінгоенцефалітом, особливо у ВІЛ-інфікованих хворих. Показані клініко-лікворологічні особливості криптококового менінгоенцефаліту залежно від ВІЛ-статусу. Показана ефективність та необхідність проведення лікворокорегуючих маніпуляцій у пацієнтів з

криптококовим і кандидозним менінгоенцефалітом з чітким зазначенням схем.

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).

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».

Аналіз структури та змісту дисертації.

Основний зміст дисертації викладено на 208 сторінках машинописного тексту. Структура роботи зумовлена логікою дослідження і складається із вступу з обґрунтуванням актуальності теми, огляду літератури, методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літератури, додатків. Дисертація ілюстрована 31 таблицею, 34 рисунками. Бібліографічний список використаної літератури містить 166 найменувань.

У вступі автор висвітлює стан проблеми, формулює мету, завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення, наводить новизну, практичну значимість, впровадження роботи в практику.

Огляд літератури складається з 5 підрозділів, відображає актуальність обраної теми, поширеність і клінічні особливості інвазивних мікозів, які викликані *Candida* і *Cryptococcus spp.*, описані методи, які використовують в

діагностиці даної патології. Автор в огляді розкриває необхідність ранньої діагностики інвазивних мікозів, особливо випадків мікозного ураження нервової системи, представляє сучасні підходи в лікуванні, необхідність удосконалення схем патогенетичної терапії. В кінці огляду автор приходить до висновків, що існуючі алгоритми діагностики та лікування хворих недосконалі та потребують більш детального вивчення.

Другий розділ – «Матеріали і методи» – поділений на 4 підрозділи і характеризує групи пацієнтів, які були включені в дослідження, методи діагностики, які були використані в дисертації (загальноклінічні, імунологічні, мікологічні, бактеріологічні). Детально описаний метод CALAS (реакція латекс-аглотинації по виявленню криптококового антигену в лікворі і крові). Даний метод в Україні використовувався вперше. В даному розділі представлені статистичні методи, які були використані для аналізу даних.

Третій розділ присвячений аналізу частоти і етіології інвазивних мікозів у пацієнтів відділення інтенсивної терапії інфекційного профілю. В цьому розділі указана висока частота до 60,71 % пацієнтів з інвазивним мікозом, детально проаналізовані фактори і групи ризику розвитку мікозів в умовах відділення інтенсивної терапії інфекційного профілю. Встановлено, що інвазивні мікози частіше реєструються у хворих з тяжкою соматичною патологією (76,32 % – у випадках інвазивного кандидозу і 91,67 % – у випадках поєднання інвазивного кандидозу і криптококозу), онкопатологією, поліорганною недостатністю. Вказано, що в усіх випадках інвазивний мікоз розвивався як мікст-інфекція, в цьому аспекті проведено аналіз та етіологічні зв'язки *Candida* і *Cryptococcus spp.* з іншими агентами: герпесвірусами, бактеріями і ВІЛ-інфекцією. Детально представлені варіанти і тривалість попередньої терапії як фактору, який може сприяти розвитку інвазивних мікозів. Доведено, що найбільш негативний вплив на розвиток інвазивного мікозу у пацієнтів інфекційного профілю відіграє тривалий прийом антибактеріальних (більше 17,6 днів), гормональних препаратів. На цьому фоні представлена частота призначення і ефективність профілактичної антифунгальної терапії, особливо в випадках ураження нервової системи.

В четвертому розділі, який складається з 5 підрозділів, детально представлені клініко-імунологічні особливості інвазивних мікозів. Частота виявлення певних симптомів, які характерні для інвазивних мікозів і можуть бути використані для ранньої клінічної діагностики даної патології. Також детально представлені клінічні варіанти інвазивного кандидозу в залежності від зони ураження, особливості симптомів кандидозу і криптококозу на фоні онкопатології, ВІЛ-інфекції. В цьому розділі проаналізовані імунологічні показники у пацієнтів досліджуваних груп. Виявлені значні відхилення в клітинній і гуморальній ланках імунітету у пацієнтів з криптококозом і поєднанням криптококозу і кандидозу. Представлені кореляції з різними факторами, які негативно впливають на показники імунітету. В числі цих факторів відмічено наявність онкопатології, ендокринопатії, проведення курсів хіміо-, променевої і антибактеріальної терапії.

П'ятий розділ складається з 4 підрозділів і присвячений клінічним особливостям ураження центральної нервової системи грибами роду *Candida* і *Cryptococcus spp.* Детально представлена порівняльна характеристика клініки менінгоенцефалітів криптококової і кандидозної етіології в залежності від ВІЛ-статусу, фонової патології. Описані варіанти ініціальних симптомів криптококового менінгоенцефаліту у пацієнтів з ВІЛ-негативним статусом, особливості груп ризику, серед яких разом з раніше відомими, були виявлені хворі з онкопатологією лор-органів, центральної нервової системи, після оперативних втручань на кістках черепа.

Шостий розділ присвячений особливостям діагностики уражень нервової системи дріжджеподібними грибами *Candida* і *Cryptococcus spp.* Детально представлена порівняльна характеристика загальноклінічних показників і результатів мікроскопії ліквору у пацієнтів з кандидозним і криптококовим менінгоенцефалітом в залежності від ВІЛ-статусу. Принциповим є те, що автор доводить недостатню діагностичну цінність та інформативність даних методів дослідження: в 66,67 % випадках у пацієнтів з ВІЛ-негативним статусом і 33,33 % – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Автор доводить, що основним методом ранньої діагностики і контролю ефективності терапії криптококових менінгоенцефалітів, особливо у

пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, необхідно вважати реакцію латекс-аглотинації з виявлення криптококового антигену в лікворі. В 71,43 % випадках у ВІЛ-інфікованих пацієнтів криптококовий антиген РЛА в лікворі виявлявся при негативній мікроскопії. Виявлення криптококу при мікроскопії у всіх пацієнтів корелювало з пізно діагностованими випадками і високим мікологічним навантаженням, що підтверджувалось високою концентрацією антигену в лікворі РЛА (CALAS[®]). У пацієнтів з кандидозним менінгоенцефалітом інформативним та чутливим методом діагностики слід вважати ПЛР. В 33,33 % випадків при негативній мікроскопії діагноз «Кандидозний менінгоенцефаліт» був підтверджений саме цим методом. Додатково в цьому розділі представлені дані інструментального обстеження пацієнтів з мікозними менінгоенцефалітами і результати 3-х паталогоанатомічних досліджень.

Сьомий розділ представлений у 3-х підрозділах і присвячений особливостям терапії пацієнтів з інвазивними мікозами в умовах відділень інтенсивної терапії. Показана доцільність призначення та ефективність антифунгальної терапії, на тлі якої частота реєстрації інвазивного кандидозу знижувалася з 51,76 % до 26,47 % випадків, в 11 раз зменшилась частота тяжких комбінованих форм з ураженням трьох і більше анатомічних областей, випадків дисемінації виявлено не було. В окремих підрозділах представлені особливості терапії менінгоенцефалітів кандидозної і криптококової етіології: дози препаратів і тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, динаміка клінічних синдромів, зміни показників ліквору, фактори, які впливають на прогноз хвороби. Особлива увага приділена терапевтичним моментам корекції гіпертензійно-гідроцефального синдрому. Запропоновані конкретні схеми лікворокорегуючих процедур у цієї категорії пацієнтів. Представлена частота (до 66,67 %) і основні причини летальних випадків.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, детально і доказово пояснюючи найбільш вагомі факти і положення дисертації.

У дисертації сформульовано 8 висновків і 5 практичних рекомендацій. Вони відповідають поставленим задачам, обґрунтовані, змістовні, сформульовані чітко і відображають загалом суть роботи.

В додатках дисертації детально представлено 3 клінічних випадки мікозних менінгоенцефалітів.

В дисертації є новизна, практична значимість, нові методи діагностики та лікування. Дисертацію, в цілому, можна оцінити як одну з перших і практичних робіт з вивчення інвазивних мікозів (*Candida* і *Cryptococcus spp.*) у пацієнтів відділень інтенсивної терапії інфекційного профілю, які зробили свій внесок у покращення надання медичної допомоги, а саме діагностики, лікування та прогнозу для життя.

Основний зміст роботи в повній мірі висвітлений в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях (1 одноосібна), які включені в перелік наукових фахових видань України, з них 1 у виданні, яке включено до міжнародних наукометричних баз. Матеріали дисертації представлені на конференціях і з'їздах – 12 тез доповідей. Всі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису. Автореферат оформлений згідно з вимогами ДАК України, за змістом ідентичний основним частинам дисертації.

В процесі рецензування виникли деякі зауваження та запитання.

Зауваження:

1. В дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Вищевказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Говорової Д. В. та цінності отриманих результатів.

Запитання:

1. Чи необхідно проводити профілактику інвазивних мікозів у вказаних Вами групах ризику і яким чином?

2. Чи проводили Ви дослідження крові на наявність криптококового антигену? Як корелювали в цих випадках результати дослідження крові і ліквору?

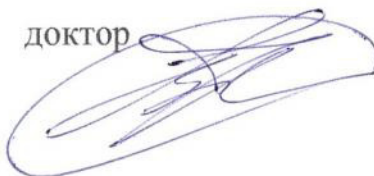
3. Чи існують медикаментозні альтернативи лікворокорегуючим маніпуляціям у даної категорії пацієнтів?

Висновок:

Дисертаційна робота Говорової Дар'ї Володимирівни «Інвазивні мікози, викликані дріжджеподібними грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*: особливості клініки, діагностики і лікування», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є закінченим науковим дослідженням, що вирішує науково-практичну задачу в галузі інфекційних хвороб, яка має важливе значення в практичній медицині.


За актуальністю теми, методичним рівнем, практичною значущістю, ступенем обґрунтованості наукових положень й висновків дисертаційна робота Говорової Д. В. відповідає вимогам пп. 9, 11 Постанови КМ України № 567 від 24 липня 2013р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.) «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Професор кафедри військової терапії
Української військово-медичної
академії МО України, доктор
медичних наук, доцент



В. І. Трихліб

Підпис засвідчує



В. Гущенко