

## Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статья

DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.114306>

### Особливості діагностики ураження нервової системи грибами роду *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*

Панасюк О. Л., Говорова Д. В., Матяш В. І., Борщов С. П., Токунова Т. Л., Трємбачова Н. С.

Відділ інтенсивної терапії та детоксикації, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 01.10.2017.  
Прийнята до публікації 07.11.2017.

#### Адреса для листування:

Панасюк Олена Леонідівна, відділ інтенсивної терапії та детоксикації, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, вул. М. Амосова, 5, Київ, 03068, Україна, e-mail: [newhelen17@gmail.com](mailto:newhelen17@gmail.com).

**Мета:** провести порівняльний аналіз інформативності різних методів діагностики ураження нервової системи грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*

**Матеріали і методи.** Представлені результати комплексного мікологічного обстеження 170 пацієнтів з нейроінфекцією, яких лікували у клініці. Дослідження проводили після госпіталізації, на 14-ту і 21-шу добу лікування. Криптококовий антиген (КрАГ) у спинномозковій рідині (СМР) виявляли в реакції латекс-аглоїнації (РЛА) з використанням якісної і напівкількісної тест-системи CALAS®, Meridian Bioscience, Europe.

**Результати.** Криптококовий мєнінгоєнцефаліт (КрМЕ) діагностований у 15,88 % (у 38,46 % ВІЛ-інфікованих), кандидозний мєнінгоєнцефаліт (КМЕ) – у 3,53% хворих з нейроінфекцією. Загальноклінічні показники СМР недостатньо інформативні та не відображають повною мірою тяжкість запального процесу у нервовій системі, особливо у ВІЛ-інфікованих та онкохворих. За даними мікроскопії СМР та культурального методу діагноз КрМЕ, КМЕ підтверджений лише у 66,67 % пацієнтів за ВІЛ-негативного статусу та у 33,33 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Представлені результати дослідження СМР за допомогою РЛА для виявлення КрАГ.

**Висновки.** Основним методом ранньої діагностики КрМЕ слід вважати РЛА для виявлення КрАГ в СМР. У 71,43 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів КрАГ РЛА в СМР виявляли за негативних показників мікроскопії. У пацієнтів з КМЕ найбільш інформативним та чутливим методом діагностики в складних ситуаціях є ланцюгова реакція з полімеразою (ЛРП).

**Ключові слова:** мікоз; нервова система; мєнінгоєнцефаліт; мікроскопія; спинномозкова рідина; криптокок; криптококовий антиген; діагностика.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(4):42-7.

### Features of the diagnosis of defeat of the nervous system of yeast-like fungi of the genus *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*

Elena L. Panasiuk, Darja V. Govorova, Viktor I. Matyach, Sergiy P. Borshchov, Tatyana L. Tokunova, Nataliya S. Trembachova

Department of Intensive Care and Detoxification, I Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

Received, October 01, 2017.  
Accepted, November 07, 2017.

#### Address for correspondence:

Olena L. Panasiuk, Department of Intensive Care and Detoxification, Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, 5 Amosova St., Kyiv, 03068, Ukraine, e-mail: [newhelen17@gmail.com](mailto:newhelen17@gmail.com).

**Objective.** To carry out a comparative analysis of the informative value of different methods of diagnosing the nervous system damage due to *Candida* and *Cryptococcus spp.*

**Materials and methods.** The article presents the results of a complex mycological examination of 170 patients with neuroinfection treated in the Department of Intensive Care and Detoxification of Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. The study was conducted during hospitalization, on the 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> day of treatment. The cryptococcal antigen in CMP was detected using latex agglutination reaction with qualitative and semi-quantitative CALAS®, Meridian Bioscience, Europe test system.

**Results.** Cryptococcal meningoencephalitis (CrMe) was diagnosed in 15.88% (38.46% among HIV-infected), *Candida* meningoencephalitis (CME) in 3.53% of patients with neuroinfection. General clinical findings of the cerebrospinal fluid (CSF) are not informative enough, but do not fully reflect the inflammatory process in the nervous system, especially in HIV-infected and cancer patients. CSF microscopy and the culture method confirm the diagnosis of CrMe, CME only in 66.67% patients with HIV-negative status and in 33.33% HIV-infected patients. The article presents the results of CSF study by latex agglutination (RLA) for detecting cryptococcal antigen (CrAg).

**Conclusions.** RLA for detecting CrAg in CSF should be considered as the basic method for early diagnosis of CrMe. In 71.43% HIV-patients, RLA CrAg in CSF was detected by negative microscopy. In CME patients PCR should be considered as the most informative and sensitive diagnostic method in difficult cases.

**Key words:** mycosis, nervous system, meningoencephalitis, *Cryptococcus*, microscopy, cerebrospinal fluid, *Cryptococcal antigen*, diagnostics.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(4):42-7.

## Особенности диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*

Панасюк Е. Л., Говорова Д. В., Матяш В. И., Борщев С. П., Токунова Т. Л., Трембачова Н. С.

Отдел интенсивной терапии и детоксикации, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 01.10.2017.  
Принята к публикации 07.11.2017.

### Адрес для переписки:

Панасюк Елена Леонидовна, отдел интенсивной терапии и детоксикации, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского, ул. Н. Амосова, 5, Киев, 03068, Украина, e-mail: newhelen17@gmail.com.

**Цель.** Провести сравнительный анализ информативности разных методов диагностики поражения нервной системы грибами рода *Candida spp.* и *Cryptococcus spp.*

**Материалы и методы.** Представлены результаты комплексного микологического обследования 170 пациентов с нейроинфекцией, которых лечили в клинике. Обследование проводили после госпитализации, на 14-е и 21-е сутки лечения. Криптококковый антиген в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляли в реакции латекс-агглютинации (РЛА) с использованием качественной и полуколичественной тест-системы CALAS<sup>®</sup>, Meridian Bioscience, Europe.

**Результаты.** Криптококковый менингоэнцефалит (КрМЭ) диагностирован у 15,88 % (у 38,46 % ВИЧ-инфицированных), кандидозный менингоэнцефалит (КМЭ) – у 3,53% больных с нейроинфекцией. Общеклинические показатели СМЖ недостаточно информативны и не отображают в полной мере тяжесть воспалительного процесса в нервной системе, особенно у ВИЧ-инфицированных и онкобольных. Микроскопия СМЖ и культуральный метод подтверждают диагноз КрМЭ, КМЭ только у 66,67 % пациентов при ВИЧ-негативном статусе и у 33,33 % ВИЧ-инфицированных пациентов. Представлены результаты исследования СМЖ в РЛА для выявления криптококкового антигена (КрАг).

**Выводы.** Основным методом ранней диагностики КрМЭ следует считать РЛА для выявления КрАг в СМЖ. В 71,43% ВИЧ-инфицированных пациентов КрАг РЛА в СМЖ выявляли при отрицательных показателях микроскопии. У пациентов с КМЭ наиболее информативным и чувствительным методом диагностики в сложных ситуациях является цепная реакция с полимеразой (ЦРП).

**Ключевые слова:** микоз; нервная система; менингоэнцефалит; микроскопия; спинномозговая жидкость; криптококк; криптококковый антиген; диагностика.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(4):42-7.

Мікози – поширена група інфекцій, спричинені різноманітними видами (понад 500) як патогенних, так і умовно патогенних грибів. Останнім часом кількість хвороботворних грибів збільшується у середньому на 10 видів за рік. Дисеміновані форми грибкових інфекцій діагностують переважно у онкологічних, онкогематологічних хворих, особливо з гемобластозами, ВІЛ-інфікованих, хворих на туберкульоз, ендокринопатію. Збудників інвазійних мікозів (ІМ) провідне місце посідають дріжджеподібні гриби (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*), що становлять 78-85% усіх виділених патогенів. Інвазійні кандидози (ІК) становлять 10-15% усіх нозокоміальних інфекцій, *Candida spp.* входить до переліку 10 патогенів, що найчастіше виділяють в лікувальних закладах. Високою є летальність при ІМ, спричинених *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.* – до 39 – 83%, що значно перевищує летальність при інфекціях бактеріальної природи [1-5]. До найбільш несприятливих і тяжких станів у пацієнтів при порушенні в системі імунітету належать мікози центральної нервової системи (ЦНС) [6, 8, 10]. Гриби мають певну тропність до ЦНС. Частота типових клінічних неврологічних симптомів мікозів значно менша, ніж частота виявлення морфологічних змін в тканині мозку за даними патологоанатомічного дослідження. Так, за даними літератури, ознаки ураження ЦНС при мікозах виявляють при клінічному обстеженні – у 30 % пацієнтів, при патологоанатомічному – дослідженнях до 80 %. Гриби

можуть спричиняти запалення оболонок головного мозку, формування абсцесів, васкуліту з тромбозом й інфарктом, аневризми, субдуральну грибкову гранульому спинного мозку, демієлінізацію, крововиливи, геморагічний некроз [8,10].

Діагностика грибкових інфекцій є складною проблемою, оскільки клінічні прояви та результати інструментальних методів дослідження (рентгенографія, СКТ, МРТ, УЗД тощо) недостатньо специфічні, можуть спотворюватись прогресуванням фонового захворювання, особливо онкологічного. Основними методами діагностики мікозів протягом тривалого часу були микроскопія і культуральні дослідження біоптатів, проте в останній період доступними стали більш сучасні, чутливі та швидкі методи: ланцюгова реакція з полімеразою (ЛРП), РЛА з виявлення КрАг у СМР і сироватці крові [2,4,7,9,11]. Метод РЛА лікар може виконати самостійно в умовах відділення, що значно зменшує період, від проведення люмбальної пункції, отримання результату до призначення специфічної терапії. Систему CALAS<sup>®</sup> (Cryptococcal Antigen Latex Agglutination System, Meridian Biosciences) активно використовують в Європі, США, Канаді. Специфічність і чутливість методу перевищують 90 %. На жаль, досвіду роботи з цією системою і, відповідно, порівняльного аналізу інформативності різних методів діагностики мікозів нервової системи грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.* в Україні немає.

**Метою роботи** було проведення порівняльного аналізу інформативності різних методів діагностики ураження нервової системи грибами роду *Candida spp.* і *Cryptococcus spp.*

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі відділення інтенсивної терапії і детоксикації також за співпраці з співробітниками Інституту нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України, Київського обласного протитуберкульозного диспансеру, Інституту отоларингології ім. проф. А. С. Коломійченка НАМН України, ДП МНПО «Медбуд».

Обстежені 170 пацієнтів (68 чоловіків, 102 жінки) віком від 18 до 88 років, у середньому (41,37±7,2) року, менінгоенцефаліт (МЕ) діагностований у 50 (29,41 %) хворих, енцефаліт – у 15 (8,82 %), енцефаломієліт (ЕМ) – у 3 (1,77%), арахноенцефаліт (АЕ) – у 18 (10,59 %), розсіяний енцефаломієліт (РЕМ) – у 23 (13,53 %), енцефаломієлітоградикіулоневрит (ЕМПР) – у 12 (7,06 %), багаточисельне ураження головного мозку невизначеної етіології – у 29 (17,06 %), енцефалопатія на тлі цирозу печінки – у 10 (5,88 %), полінейропатія на тлі тяжкого перебігу гепатиту С і В – у 10 (5,88 %). З обстежених хворих було 39 ВІЛ-інфікованих.

З однаковою частотою спостерігали тяжкий (у 50,00 %) та середньої тяжкості перебіг хвороби, у 131 (77,06 %) пацієнта встановлений хронічний рецидивуючий, у 38 (22,35 %) – гострий, в 1 – підгострий перебіг хвороби. У 117 (68,82 %) пацієнтів виявлені різні супутні соматичні захворювання, у 26 (15,29 %) – онкологічні (ОЗ) (**табл. 1**).

Всі хворі цієї групи госпіталізовані після проведення курсів специфічної терапії: 12 (7,06 %) – після повторних курсів хіміотерапії і променевої терапії, 4 (2,35 %) – паліативного оперативного лікування, 9 (5,29 %) – паліативного оперативного лікування і хіміотерапії, 1 (0,59 %) – радикального оперативного

лікування. Тривалість хвороби від моменту виявлення пухлини до госпіталізації у ВІТД становила у середньому (5±2,4) міс.

П'ять (2,94 %) госпіталізовані з ознаками вторинного МЕ після тяжкої черепно-мозкової травми, оперативного втручання, у 4 з них – зберігала лікворея.

Всім хворим після госпіталізації та через 14-ту і 21-шу добу лікування проведено комплексне мікроскопічне та культуральне дослідження мазків з слизових оболонок, крові, сечі, мокротиння і СМР з метою виявлення та ідентифікації мікроорганізмів та грибів, визначенням чутливості до антифунгальних препаратів (АФП). Біологічні субстрати досліджували в клінічній лабораторії Громашевського, Українському лікувально-діагностичному центрі (сертифікат ISO 9001:2008 TUV Rheinland InterCert №7510060100). Фактори ризику і класифікацію ІМ визначали відповідно до загальноприйнятих рекомендацій.

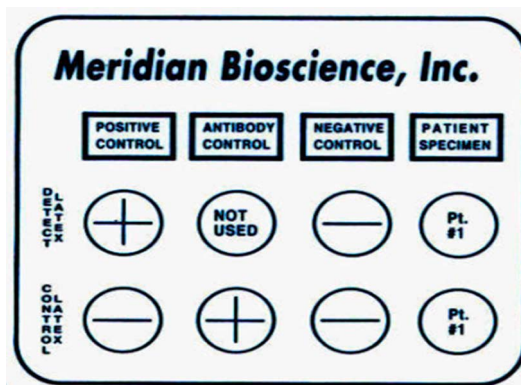
Капсульний полісахарид *Cryptococcus neoformans* в СМР та сироватці крові виявляли з використанням якісної і напівкількісної тест-системи CALAS®, Meridian Bioscience, Europe. В основі системи лежить специфічна РЛА з антитілами до полісахариду капсули *Cryptococcus neoformans*. У дослідженні використовували латексні планшети, вкриті антикриптоковим IgG, і детектувальний латекс, що взаємодіяв з КрАг, відбувалася їх аглютинація. Оброблення зразків сироватки проназою усуває неспецифічні впливи, можливі у пацієнтів при системних захворюваннях, сифілісі, склеродермії, цирозі печінки, псоріазі. Неспецифічну взаємодію визначали реагентом контроль-латекс (Control Latex). Оцінку проводили за шкалою від + до +++++. «Позитивний» результат на криптокок якщо ++ і більше, з визначальним латексом і зразками пацієнта (**рис. 1**).

З використанням системи CALAS® проведено 6 досліджень сироватки крові, з них 2 з "+" результатом і 87 досліджень СМР, у 35 – з "+" результатом.

Статистична обробка даних проведена за допомогою комп'ютерної програми Statistica. Залежно від завдання дослідження і типу даних застосовані такі статистичні методи: описова статистика шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ, UQ) і пропорції; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Манна-Уїтні, точним критерієм Фішера; порівняння трьох незалежних груп за однією

**Таблиця 1.** Нозологічна характеристика онкологічних захворювань.

Нозологічна форма	Кількість хворих (n=26)	
	абс.	%
<b>Гемобластоз</b>		
Хронічний лімфолейкоз	2	1,18
Гострий лімфобластний лейкоз	2	1,18
Лімфома	4	2,35
<b>Пухлини і метастази в ЦНС</b>		
Аденома гіпофіза	2	1,18
Медулобластома	2	1,18
Герміннома пухлина головного мозку	1	0,59
Епендиміома	1	0,59
Хондросаркома основи черепа	1	0,59
Олігодендрогліома	2	1,18
Метастази в головному мозку	2	1,18
<b>Пухлини ЛОР-органів</b>		
Рак гортані	2	1,18
Рак носової частини	1	0,59
<b>Пухлини внутрішніх органів</b>		
Рак грудної залози	2	1,18
Рак яєчників	1	0,59
Саркома щитоподібної залози	1	0,59



**Рис. 1.** Схема проведення і результати дослідження з контролями.

кількісною ознакою методом ANOVA за Краскелом-Уолісом, одночасний аналіз взаємозв'язку двох ознак шляхом кореляційного аналізу за Спірменом.

**Результати та їх обговорення.** У 27 (15,88 %) пацієнтів виявлений з КрМЕ, у 6 (3,53 %) – КМЕ. З хворих з КрМЕ у 12 (44,44 %) ВІЛ-статус негативний, у 15 (55,56 %) – позитивний. У пацієнтів з КМЕ ВІЛ-інфекції не було.

У хворих з КрМЕ без ВІЛ-інфекції на початковій прояви МЕ впливав преморбідний фон та характер попередніх втручань. У (41,67 %) пацієнтів, у яких КрМЕ виник на тлі соматичних захворювань у стадії декомпенсації, перебіг хвороби більш класичний. Симптоми прогресували поступово впродовж кількох тижнів, проте, у пацієнтів старшого віку можливі варіанти гострого початку хвороби у вигляді гострого порушення кровообігу головного мозку.

У пацієнтів (50,00 %) при ОЗ головного мозку або після виконання оперативного втручання на головному мозку, первинні клінічні прояви КрМЕ досить часто мали вигляд вторинного бактеріального МЕ, або маскувалися інфільтративним ростом пухлини, наявністю метастазів. При цьому пригнічення свідомості, головний біль, лихоманка, базальні вогнищеві неврологічні симптоми виникли практично одночасно з загальнономозковими.

У 8,33 % пацієнтів, у яких початково були виявлені тяжкі інфекційні захворювання ЦНС (туберкульозний менінгоенцефаліт – ТМЕ), впродовж тривалого часу захворювання, на тлі приєднання мікозу, істотних змін симптомів не було, що, на нашу думку, пояснюється схожими клінічними проявами ТМЕ і КрМЕ.

У хворих з ВІЛ-інфекцією криптококоз виник як опортуністична інфекція. На момент обстеження ВІЛ-інфекція відповідала IV клінічній стадії. В усіх хворих з ВІЛ-інфекцією КрМЕ поєднувався з туберкульозом органів дихання, з них у 8 (53,33 %) – ще з туберкульозним ураженням ЦНС.

КМЕ у 83,33 % спостережень виник на тлі ОЗ. Від моменту встановлення діагнозу основного захворювання до появи перших симптомів КМЕ проходило у середньому (3±1,2) міс. Перші прояви КМЕ у 66,67 % хворих були неспецифічні, їх протягом тривалого часу оцінювали як ураження ЦНС внаслідок ОЗ. Вогнищеві неврологічні симптоми, у тому числі базальні, з'являлися ще до появи стійкого гіпертензивно-гідроцефального синдрому (ГГС).

Хворі з КрМЕ без ВІЛ-інфекції переведені у ВІТД з діагнозом гострий МЕ через (18±2,1) добу від появи перших симптомів.

При КрМЕ та КМЕ провідними синдромами були порушення свідомості, загальнономозковий синдром, ГГС, базальні та ствові симптоми, рухові, вегетативні, психоемоційні порушення, ознаки поліорганної недостатності, частота і поєднання цих синдромів різнилися залежно від етіології.

У зв'язку з неспецифічністю і поліморфізмом клінічних симптомів визначальним у діагностиці грибкових МЕ є дослідження СМР різними методами.

Як показали результати дослідження, загальноклінічний аналіз СМР не завжди відображає характер чи підтверджує наявність патологічного процесу в ЦНС, особливо у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, ОЗ, станом після променевої терапії.

В **табл. 2** представлена порівняльна характеристика загальноклінічного, біохімічного дослідження СМР у пацієнтів з КрМЕ і КМЕ.

Найбільш високі показники цитозу (510 в 1 мкл), зокрема, лімфоцитів і нейтрофілних гранулоцитів виявлені у пацієнтів з первинними пухлинами або за метастатичного ураження головного мозку, після оперативного втручання.

Тиск СМР під час проведення люмбальної пункції у більшості (91,67 %) спостережень був підвищений, максимально до 650 мм вод. ст., за винятком того, коли пацієнтів госпіталізували після масивної де-

**Таблиця 2.** Порівняльна характеристика показників СМР у пацієнтів з КрМЕ і КМЕ.

Показник	Величина показника в групах			P <sub>1,2,3</sub>
	I, пацієнти з КрМЕ з ВІЛ-негативним статусом (n=12)	II, пацієнти з КрМЕ з ВІЛ-позитивним статусом (n=15)	III, пацієнти з КМЕ (n=6)	
Забарвлення	Білий відтінок у 33,33%*	Безбарвний у 100%*	Білуватий у 83,33%*	0,03
Прозорість, %	Мутний у 33,3%*	Прозорий у 100%*	Мутний у 83,33%*	0,03
Цитоз, Клітин в 1 мкл	Me=135*, LQ=80, UQ=290	Me=8*, LQ=6, UQ=11	Me=454*, LQ=315, UQ=567	0,001
Кількість лімфоцитів, %	Me=85,00, LQ=76,00, UQ=95,00	Me=100,00*	Me=76,00*, LQ=50,00, UQ=95,00	0,04
Білок, г/л	Me=0,66,* LQ=0,33, UQ=1,4	Me=0,28, LQ=0,24, UQ=0,33	Me=1,1,* LQ=0,66, UQ=1,99	0,03
Глюкоза, ммоль/л	Me=1,3, LQ=1,1, UQ=2,1	Me=1,5, LQ=1,2, UQ=2,0	Me=1,5, LQ=1,2, UQ=2,1	0,05
Хлориди, ммоль/л	Me=125, LQ=110, UQ=135	Me=120, LQ=110, UQ=130	Me=125, LQ=110, UQ=135	0,05
Реакція Панді	+++	++	+++	0,05
Реакція Нонне-Апельта	+++	+	+++	0,05
Тиск, мм вод. ст.	Me=230, * LQ=180, UQ=280	Me=380,* LQ=280, UQ=480	Me=260, LQ=210, UQ=330	0,03
Позитивний результат мікроскопії, %	66,67*	33,33*	50,00	0,03
Кількість грибів, при мікроскопії клітин в 1 мкл	Me=20,* LQ=10, UQ=35	Me=93,* LQ=57, UQ=123	Me=28, LQ=12, UQ=43	0,03
Виділення культури гриба, вид гриба	66,67%, Cryptococcus neoformans*	13,33%, Cryptococcus neoformans*	66,67%, Candida albicans	0,01

Примітка: \* – статистично значуща різниця між показниками за критеріями Краскела-Уолліса та Манна-Уїтні для кількісних показників; Me – медіана; LQ – нижній квартиль; UQ – верхній квартиль.

гідратаційної терапії. Проте, зниження або нормалізація тиску СМР були транзиторними, з подальшим підвищенням.

За результатами дослідження чутливості грибів до АФП у 3 (37,50 %) спостереженнях виявлена резистентність до амфотерицину В, у 4 (50,00%) – до флуконазолу.

У хворих з КрМЕ з ВІЛ-позитивним статусом на відміну від пацієнтів з ВІЛ-негативним статусом, не спостерігали запальні зміни в СМР, незважаючи на наявність опортуністичної інфекції.

Тиск СМР під час проведення люмбальної пункції у більшості хворих був достовірно вищим ( $p=0,03$ ), максимальний до 680 мм вод. ст. У 5 (33,33 %) пацієнтів на тлі попередньої тривалої планової масивної дегідратаційної терапії і мінімальної інфузійної терапії тиск СМР на момент госпіталізації був знижений ( $M_e=80$  мм вод. ст.,  $LQ=70$  мм вод. ст.,  $UQ=110$  мм вод. ст.).

У пацієнтів з КрМЕ і ВІЛ-позитивним статусом інформативність мікроскопії СМР в удвічі менша порівняно з іншими групами ( $p=0,03$ ). Проте, при виявленні форм криптококів, що брунькуються, кількість цих форм була більша порівняно з такою в інших групах – від 25 до 144 клітин ( $p=0,03$ ).

За даними культурального дослідження лише у 2 (13,33 %) хворих виділені гриби роду *Cryptococcus neoformans*, що в 5 разів рідше, ніж у порівнянні пацієнтів з ВІЛ-негативним статусом ( $p=0,01$ ), це також відображає низьку інформативність і чутливість методу у цих пацієнтів. За результатами дослідження чутливості грибів до АФП не встановлено резистентності до амфотерицину В і флуконазолу.

З 2014 р., коли почали проводити діагностику додатково РЛА, антиген *Cryptococcus neoformans* в СМР виявлений у 5 хворих з ВІЛ-негативним статусом, з них у 4 (80,00 %) – мікроскопічно криптококи в СМР не виявлені.

При детальному дослідженні пацієнтів, у яких мікроскопічно криптококи не виявлені, встановлено, що у 3 (75,0 %) – відзначено ОЗ головного мозку, виконані оперативне втручання, повторна хіміотерапія і прицільна променева терапія протягом останніх 2-3 міс. Ще одна пацієнтка раніше протягом тривалого часу (11 міс) застосовувала глюкокортикостероїди для лікування системного захворювання сполучної тканини. У цієї хворої антигени криптококу виявлені і в сироватці крові. На нашу думку, саме проведення специфічної терапії значно і негативно вплинуло на місцеві фактори захисту, що спричинило відсутність

запальних реакцій на проникнення і розмноження збудників.

Концентрація КрАг в СМР у цих пацієнтів становила у середньому ++, в одного +++++.

У 39 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією паралельно проводили мікроскопічне, культуральне і РЛА СМР. У 15 (38,46 %) з них в СМР виявлений КрАг, в 10 (66,67 %) – за негативного результату мікроскопії ( $p=0,001$ ), що підтверджує високу діагностичну значущість цього методу у таких пацієнтів.

За результатами РЛА в СМР концентрація антигену становила від ++ – у 6 (40,00 %), +++ – у 4 (26,67 %), до +++++ – у 5 (33,33 %) (рис. 2-4). При аналізі результатів позитивної мікроскопії і РЛА встановлено, що з 5 спостережень позитивної мікроскопії у 4 – рівень КрАг відповідав +++++, в одному ++, тобто, процес був масивний, неконтрольований, тривалий. За рівня антигену ++ криптококи мікроскопічно не виявлені.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів мікроскопічно криптококів в СМР знаходили на етапі масивної інвазії, що відрізнялося від пацієнтів з КрМЕ без ВІЛ-інфекції, з ОЗ головного мозку, станом після променевої терапії, у яких мікроскопічно криптококи в СМР не виявляли навіть за концентрації КрАг +++++, що може бути зумовлене різною локалізацією збудника, станом тканин, місцевого імунітету.

З 20 пацієнтів за первинно позитивних результатів дослідження СМР РЛА для виявлення КрАг у 14 (70,00 %) – результати були позитивними на тлі негативної мікроскопії, у 10 (71,43 %) з них – на тлі ВІЛ-інфекції ( $p<0,01$ ).

Наведені дані свідчать, що цей метод є визначальним в діагностиці КрМЕ, особливо у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, ОЗ головного мозку, після курсів променевої, гормональної терапії.

При КМЕ запальні зміни в СМР спостерігали у 5 (83,33 %) пацієнтів. Цитоз становив від 1 до 1920 клітин в 1 мкл і був вищим порівняно з таким у пацієнтів з КрМЕ ( $p=0,001$ ). В одного пацієнта виявлені нейтрофільні гранулоцити, у 3 (50,00 %) – нейтрофільні гранулоцити і лімфоцити. Високий рівень білка був наслідком як запально-деструктивних змін тканин головного мозку на тлі мікозу, так і ОЗ.

Щодо загальноклінічних показників СМР, єдині закономірності не встановлені. Так, у пацієнтки з метастазами в головному мозку під час першого дослідження СМР цитоз становив 110 клітин в 1 мкл (85,00 % лімфоцитів), вміст білка 0,66 г/л, глюкози 1,2



Рис. 2. Рівень КрАг РЛА ++.

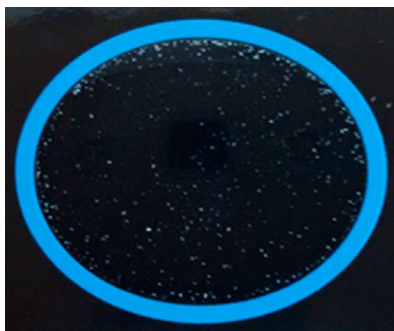


Рис. 3. Рівень КрАг РЛА +++.



Рис. 4. Рівень КрАг РЛА +++++.

ммоль/л, реакція Панді ++, мікроскопічно визначали форми грибів, що брунькувалися. У пацієнта з епіндимомою цитоз становив 1 клітина в 1 мкл, (лімфоцити), рівень білка 0,25 г/л, глюкози до 1,1 ммоль/л, реакція Панді ++, мікроскопічно визначали форми грибів, що брунькуються. У пацієнта за вторинного гнійного МЕ після відкритої черепно-мозкової травми при первинному дослідженні СМР цитоз 1920 клітин в 1 мкл, 85,00 % нейтрофільних гранулоцитів, виділена культура *Klebsiella pneumoniae*, в подальшому і *Candida spp.* У пацієнта при раку щитоподібної залози, паранеопластичному лейкоенцефаліті в СМР цитоз 10 клітин в 1 мкл лімфоцити, вміст білка 0,49 г/л, глюкози 1,5 ммоль/л, реакція Панді +++, мікроскопія негативна. За даними ЛРП в СМР – *Candida albicans*.

Тиск СМР під час проведення люмбальної пункції в усіх хворих підвищений, максимальний до 420 мм вод. ст.

Основним критерієм, на підставі якого припускали наявність КМЕ, у 3 (50,00 %) хворих було виявлення мікроскопічно в СМР дріжджоподібних грибів (*Candida spp.*). У 2 пацієнтів *Candida spp.* виявлена в СМР методом ЛРП при скринінговому тестуванні для виявлення бактерії, грибів, найпростіших. У подальшому в СМР у 4 (66,67 %) хворих культура виділена *Candida albicans*. Одночасно мікроскопічно і культурально *Candida spp.* Виявлена у 2 (33,33 %) пацієнтів.

Таким чином, що діагностика ІМ (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*) є складною медичною проблемою. Клінічні прояви їх різноманітні, найбільш тяжкими і прогностично несприятливими формами є ураження ЦНС. Діагностика у більшості хворих несвоєчасна, що значно знижує ефективність терапії. При виборі діагностичних методів, особливо за генералізованого ураження ЦНС, необхідно застосовувати сучасні високочутливі методи.

**Висновки.** 1. Загальноклінічне дослідження СМР у пацієнтів за КрМЕ КМЕ не є визначальними, оскільки показники не відображають повною мірою характер патологічного процесу, і залежать від фонового захворювання.

2. Мікроскопія СМР та культуральний метод недостатньо інформативні в діагностиці КрМЕ, КМЕ, оскільки підтверджують діагноз лише у 66,67 % пацієнтів за ВІЛ-негативного статусу і 33,33 % – у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

3. Основним методом ранньої і швидкої діагностики КрМЕ – РЛА для виявлення КрАГ в біологічних середовищах. У 71,43 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів КрАГ в РЛА в СМР виявляли за негативних результатів мікроскопії.

4. Виявлення криптококів при мікроскопії в усіх пацієнтів корелювало з несвоєчасною діагностикою і високим мікологічним навантаженням, що підтверджено високою концентрацією КрАГ в СМР за даними РЛА.

5. Негативні результати мікроскопічного і культурального дослідження СМР на наявність *Cryptococcus neoformans* не є основою для виключення діагнозу КрМЕ під час первинного обстеження, а в ході лікування не завжди свідчать про одужання пацієнта (завершення патологічного процесу).

6. У пацієнтів при КМЕ, як і при КрМЕ за ВІЛ-негативного статусу, частота виявлення грибів в СМР

мікроскопічно і культурально становила від 50 до 66,67 %, залежно від фонового захворювання, проведеної терапії.

7. В складних ситуаціях у пацієнтів з КМЕ найбільш інформативним та чутливим методом діагностики є ЛРП.

## References

- Hlumcher FS, Klimko MM, Shyrobokov VP, Fomin PD, Tkachyuk IP, Holubovs'ka OA, Pidhirnyy YaM. Diahnostyka ta likuvannya mikoziv u viddilennyakh intensyvnoyi terapiyi. Metodichni rekomendatsiyi. Kyiv: [publisher unknown]; 2013. Ukrainian.
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021. Epub 2012 Mar 12. PubMed PMID: 22412055.
- Blot S, Vandewoude K. Management of invasive candidiasis in critically ill patients. Drugs. 2004;64(19):2159-75. Review. PubMed PMID: 15456333.
- Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. Intensive Care Med. 2005 Mar;31(3):393-400. doi: 10.1007/s00134-005-2571-y. Epub 2005 Feb 12. PubMed PMID: 15711782.
- Liu CY, Huang LJ, Wang WS, Chen TL, Yen CC, Yang MH, Hsiao LT, Liu CY, Chen PM, Chiou TJ. Candidemia in cancer patients: impact of early removal of non-tunneled central venous catheters on outcome. J Infect. 2009 Feb;58(2):154-60. doi: 10.1016/j.jinf.2008.12.008. Epub 2009 Jan 22. PubMed PMID: 19162330.
- Murthy JM. Fungal infections of the central nervous system: the clinical syndromes. Neurol India. 2007 Jul-Sep;55(3):221-5. doi: 10.4103/0028-3886.35682. Review. PubMed PMID: 17921650.
- Nalintya E, Kiggundu R, Meya D. Evolution of Cryptococcal Antigen Testing: What is new? Curr Fungal Infect Rep. 2016 Jun;10(2):62-67. doi: 10.1007/s12281-016-0256-3. Epub 2016 Apr 12. PubMed PMID: 27158322; PubMed Central PMCID: PMC4858186.
- Rauchway AC, Husain S, Selhorst JB. Neurologic presentations of fungal infections. Neurol Clin. 2010 Feb;28(1):293-309. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.013. Review. PubMed PMID: 19932387.
- Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of Cryptococcus by conventional, serological and molecular methods. J Med Microbiol. 2009 Aug;58(Pt 8):1098-105. doi: 10.1099/jmm.0.007328-0. Epub 2009 Jun 15. PubMed PMID: 19528182.
- Scully EP, Baden LR, Katz JT. Fungal brain infections. Curr Opin Neurol. 2008 Jun;21(3):347-52. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282fee95b. Review. PubMed PMID: 18451721.
- Zaragoza O, Casadevall A. Monoclonal antibodies can affect complement deposition on the capsule of the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans* by both classical pathway activation and steric hindrance. Cell Microbiol. 2006 Dec;8(12):1862-76. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00753.x. Epub 2006 Jul 4. PubMed PMID: 16824038.