

И.П. Чарушина¹, Н.Н. Воробьева¹, С.Б. Ляпустин², А.Г. Земсков²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

В статье представлены результаты наблюдения за 21 пациентом с инвазивным кандидозом, развившемся на фоне ВИЧ-инфекции за период 2007–2013. Описаны особенности клинического течения заболевания и факторы риска его возникновения. Клиническая картина инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных сходна с бактериальным сепсисом, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Факторами риска являются выраженный иммунодефицит, отсутствие антиретровирусной терапии и наличие 2 и более очагов поверхностного кандидоза. Диагностика гематогенной диссеминации должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии опорных симптомов.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, ВИЧ-инфекция, сепсис, факторы риска

I. P. Charushina¹, N. N. Vorobiova¹, S. B. Lyapustin², A. G. Zemskov²

THE CLINICAL COURSE OF INVASIVE CANDIDIASIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

The article presents the results of observation of 21 patients with invasive candidiasis, developed on the background of HIV infection for the period 2007–2013. The features of clinical course of the disease and the risk factors for its occurrence are described. The clinical picture of invasive candidiasis in HIV-infected patients is similar to the clinical picture seen in bacterial sepsis, it is characterized by the severe course and the high fatality. The risk factors are the pronounced immune deficiency, the absence of antiretroviral therapy and the presence of 2 or more foci of the superficial candidiasis. The diagnosis of the hematogenous dissemination should be carried out in all HIV-infected patients with the reference symptoms.

Key words: invasive candidiasis, HIV-infection, sepsis, risk factors

Кандидоз – наиболее распространенный оппортунистический микоз, вызываемый грибами рода *Candida*. К настоящему времени известно около 160 видов этого рода, 6–15 из которых патогенны для человека. Грибы рода *Candida* широко распространены во внешней среде: воздухе, почве, воде [1]. Некоторые из них являются обитателями организма человека и выявляются при микологических исследованиях слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30–50% практически здоровых людей. При снижении резистентности организма *Candida spp.* могут вызывать заболевания, причем клинические проявления варьируют от относительно незначительного поверхностного патологического процесса до отличающегося высокой летальностью инвазивного поражения различных органов и тканей [2]. Распространенность кандидоза увеличилась в связи с широким применением антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и пандемией ВИЧ-инфекции. Грибами рода *Candida spp.* поражены 90% ВИЧ-инфицированных пациентов [3].

В последние годы во всем мире отмечается значительный рост заболеваемости инвазивным кандидозом. Его показатель в экономически развитых странах составляет 72–229 случаев на 1 млн населения ежегодно. В ОРИТ Европы *Candida spp.* являются 3-ми по частоте возбудителями внутрибольничного сепсиса. Основные этиологические агенты инвазивного кандидоза – *C. Albicans*, составляющая 45–60%, *C. Glabrata* – 20%, *C. Parapsilosis* – 14%, *C. Tropicalis* – 12% и *C. Krusei* – 2%. При этом увеличивается сдвиг в сторону *Candida* не-albicans, устойчивых к антимикотикам [4].

У пациентов, имеющих факторы риска, инвазивный кандидоз может возникать как внутрибольничная инфекция, характеризующаяся тяжелыми клиническими проявлениями и высокой летальностью (среди отдельных групп пациентов она достигает 73%). Своевременное и адекватное применение антимикотиков в значительной степени определяет исход заболевания. Однако до сих пор оно остается таковым лишь у 15–40% больных инвазивным кандидозом. Это связано с трудностями диагностики, так как клинические признаки заболевания часто неспецифичны, а кандидозная фунгемия перемежается и имеет низкий уровень [5, 6]. Кроме того, в литературе имеется недостаточно данных о проявлениях инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для корреспонденции: Чарушина Ирина Петровна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru

Цель настоящей работы – изучение особенностей клинического течения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В Пермской краевой клинической инфекционной больнице (ПККИБ) с 2007 по 2013 г. наблюдался 21 пациент с инвазивным кандидозом: 16 мужчин и 5 женщин в возрасте от 22 до 34 лет. Заболевание развилось на фоне 4 Б–В стадии ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии (согласно клинической классификации В.И. Покровского, 2001 г.). Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что 19 пациентов являлись наркопотребителями, заражение которых произошло парентеральным путем. Двое больных инфицировались при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах. Продолжительность ВИЧ-инфекции без лечения составила от 1 до 10 лет. Большинство пациентов (19 человек) направлялись в стационар с первичными диагнозами: «пневмония» и «сепсис». На основании комплекса клинико-лабораторных и микологических методов, включавших выделение и идентификацию культуры кандид, диагноз острого диссеминированного кандидоза был установлен прижизненно у 16 и посмертно у 5 больных. Сопутствующими заболеваниями были хронический гепатит В и С, сахарный диабет 1-го типа, туберкулез легких. В 7 случаях одновременно с грибами рода *Candida* выделялась гемокультура *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*.

Результаты и обсуждение

Все пациенты жаловались на слабость, миалгии, повышение температуры, кашель, одышку. Боли в грудной клетке отмечали 8 больных, головные боли – 4, диспепсические явления – 1. У 17 пациентов наблюдалась лихорадка до 38–40°C с неправильным типом температурной кривой. В 4 случаях зарегистрирована нормотермия и пониженная температура тела. Больные поступили в крайне тяжелом состоянии, заболевание закончилось летальным исходом в первые сутки пребывания в стационаре. Тяжелое состояние зафиксировано у 14 больных, состояние средней тяжести – у 5. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью, гемодинамическими нарушениями.

Большинство пациентов были пониженного питания или истощены (18 человек), кожные покровы бледные, у 3-х человек отмечалась желтуха. Геморрагическая сыпь в области дистальных отделов конечностей наблюдалась у 3 пациентов. Периферические лимфатические узлы у всех обследованных увеличены от 0,5 до 1 см, плотные, безболезненные, кожа над ними не изменена. При осмотре ротоглотки слизистая оболочка у 16 человек была умеренно гиперемирована, отечна, покрыта серовато-желтыми творожистыми налетами с преимущественной локализацией на языке, внутренней поверхности щек, мягкого неба. У 20 пациентов на коже стоп выражен гиперкератоз, трещины в межпальцевых промежут-

ках, ногти утолщены, с неровными ногтевыми пластинками.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у всех больных отмечались глухость сердечных тонов, тахикардия (ЧСС 88–104 в мин), нестабильность АД (от 50/30 до 140/80 мм рт. ст.). В 6 случаях выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Со стороны легких у 18 пациентов отмечались сухие и влажные хрипы, ослабление дыхания в очаге поражения. Одышка наблюдалась у 16 человек (ЧД 22–42 в минуту). Трое больных требовали респираторной поддержки (продленной ИВЛ). У всех пациентов выявлено значительное увеличение размеров печени, у 11 больных – спленомегалия. У одной трети пациентов наблюдались менингеальные симптомы (ригидность мышц тыла шеи, симптомы Кернига, Брудзинского), у одного – недостаточность 7-й пары черепных нервов.

Количество CD4-лимфоцитов в крови варьировало от 3 до 660 кл./мкл (в среднем 168 кл./мкл). Вирусная нагрузка составляла 81 273–291 037 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови.

В гемограмме у подавляющего большинства больных обнаружена гипохромная анемия, сдвиг формулы влево, лимфопения и высокая СОЭ. Лейкоцитоз наблюдался у 11 пациентов ($9,0\text{--}34,6 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкопения – у 4 ($1,3\text{--}3,9 \cdot 10^9/\text{л}$). В общем анализе мочи у всех наблюдаемых имела место протеинурия (до 0,794 г/л), у одной трети – лейкоцитурия и эритроцитурия.

При исследовании биохимического анализа крови у 12 пациентов выявлено повышение уровней билирубина (22–139 мкмоль/л), мочевины (8,5–34,6 ммоль/л) и креатинина (до 0,66). У трети больных выявлен синдром цитолиза (показатели трансаминаз от 49 до 135 ед.), у 5 человек гипергликемия (6,3–20,9 ммоль/л).

С диагностической целью 8 пациентам была проведена спинальная пункция. Менингит установлен у 6 пациентов. Выявлено повышение давления спинномозговой жидкости, ликвор прозрачный, плеоцитоз от 10 до 278 кл./мкл (в среднем 120 кл./мл), смешанный.

Рентгенография легких выполнена всем 21 больным, пневмония выявлена у 14 (2-сторонняя в 8 случаях). Кроме этого, диагностирован абсцесс легкого, пневмоторакс, гидроторакс и осумкованный плеврит.

Изменения на ЭКГ наблюдались у 6 пациентов в виде снижения вольтажа зубцов и нарушения внутрижелудочковой проводимости.

У 16 пациентов при микологическом исследовании мокроты и мазков из зева выделены грибы рода *Candida spp.*, из них *C. albicans* у 5 человек, *C. glabrata* – у 2, в остальных случаях *Candida spp.* не идентифицированы. В 9 случаях *C. albicans* обнаруживались в посевах мочи.

Для подтверждения диагноза инвазивного кандидоза материалом исследования являлись кровь, спинномозговая жидкость, а также кусочки трупно-

го материала умерших пациентов. С целью выделения культуры и идентификации возбудителя проводилось микологическое исследование. Выявление грибов рода *Candida spp.* из крови имело место у 16 человек. На среде Сабуро они образовывали гладкие мелкие блестящие колонии кремового цвета. После идентификации микромицетов получены следующие результаты: *C. albicans* – 15, *C. albicans* + *C. glabrata* – 4, *C. albicans* + *C. lusitania* – 1. В одном случае идентификация грибов не проведена. В 7 случаях имело место сочетание грибов рода *Candida* и различных бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*).

Высев грибов рода *Candida spp.* из трупного материала получен в 4 случаях из легких, в 1 – из селезенки и головного мозга умерших больных.

Этиотропная антимикотическая терапия согласно клиническим рекомендациям 2010 г. была назначена 17 пациентам в стационаре. Антибиотики широкого спектра действия получали все пациенты.

Исходы заболевания были различны. В 12 случаях удалось добиться положительной динамики. Несмотря на проводимое лечение, 9 пациентов (42,8%) умерли от септического шока, полиорганной недостаточности и проявлений ДВС-синдрома. Смерть наступила в сроки от 1 до 32 дней лечения. У 4 больных, поступивших в крайне тяжелом состоянии с признаками инфекционно-токсического шока, летальный исход наступил в первые сутки пребывания в стационаре.

Анализ результатов исследования позволил выявить особенности течения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных. Заболевание протекает в виде острого диссеминированного процесса, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (42,8%). Основными клиническими проявлениями инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов являлись высокая лихорадка, резистентная к антибактериальной терапии – у 17 больных (80,9%), острая дыхательная недостаточность – 16 (76,2%), поражение легких – 14 (66,6%), печеночно-почечная недостаточность – 12 (57,1%), гепатоспленомегалия – 11 (52,4%), инфекционно-токсический шок – 9 (42,8%).

По литературным данным, частыми проявлениями инвазивного кандидоза являются поражения почек (5–20%), органов зрения (3–10%), центральной нервной системы (5–15%) и эндокарда (5–15%) [6]. У наблюдаемых нами пациентов такой патологии не выявлено.

Таким образом, клиническая картина системного кандидоза сходна с таковой при бактериальном сепсисе: лихорадка, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия, поражение легких, полиорганная недостаточность с преобладанием печеночно-почечной и проявления ДВС-синдрома. Это вызывает трудности в диагностике и адекватной терапии заболевания. Усложняет задачу и то, что у трети пациентов этиологической причиной заболевания являлась ассоциация грибов и бактерий. Это привело к поздней диагностике и не

позволило провести адекватное и своевременное лечение.

Следует обратить внимание, что для установления диагноза инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать факторы риска развития данной патологии. У подавляющего большинства больных (19 человек) заболевание развилось на фоне выраженного иммунодефицита, количество CD-4 лимфоцитов у них было меньше 200 клеток/мкл (в среднем 168 кл/мкл). К числу других факторов можно отнести отсутствие антиретровирусной терапии (20 пациентов), а также колонизацию грибами рода *Candida spp.* кожи и слизистых оболочек и наличие очагов поверхностного кандидоза (онихомикоз у 20 пациентов, фарингомикоз – у 16, кандидоз мочевыводящих путей – у 9).

Выводы

1. Инвазивный кандидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов протекает в виде острого диссеминированного процесса, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. В одной трети случаев этиологической причиной заболевания является смешанная грибково-бактериальная флора.

2. Клиническая картина инвазивного кандидоза сходна с бактериальным сепсисом, что приводит к трудностям в диагностике заболевания.

3. Факторами риска возникновения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: выраженный иммунодефицит (CD4 меньше 200 кл/мкл), отсутствие антиретровирусной терапии и наличие очагов поверхностного кандидоза.

4. Диагностика гематогенной диссеминации кандидоза должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии опорных симптомов: лихорадка, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия; острой дыхательной недостаточности и поражения легких; 2 и более очагов поверхностного кандидоза и снижении CD4 меньше 200 кл/мкл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. СПб.: Коста; 2010.
2. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей: Учебное пособие. СПб.: Коста; 2009.
3. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. Баку: Тебиб; 2007.
4. Kauffman C.A. Атлас грибковых заболеваний. М.: ГЭОТАР; 2010.
5. Караев З.О. Нозокомиальные микозы: состояние и перспективы решения проблемы. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (3): 21–3.
6. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.; 2007.

REFERENCES

1. Elinov N.P., Vasil'eva N.V., Stepanova A.A., Chilina G.A. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnostics. SPb.: Costa; 2010 (in Russian).
2. Vasil'eva N.V., Elinov N.P. Microorganisms – contaminant and

- pathogens – are inductors processes of ageing of the hospital buildings and premises of medical purpose, as well as the causative agents of some diseases of people. SPb.: Kosta; 2009 (in Russian).
3. Karaev Z.O., Lebedeva T.N. The pathogenesis of candidiasis and Allergy to fungi kind Candida. Baku: Tebib; 2007 (in Russian).
 4. Kauffman C.A. Atlas of fungal infections. Moscow: GEOTAR; 2010 (in Russian).
 5. Karaev Z.O. Nosocomial mycosis: state and prospects for solving the problem. Problems of medical. Mycology. 2007; 9 (3): 21–3 (in Russian).
 6. Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment. A guide for doctors. M.; 2007 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, 614990, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Ляпустин Сергей Борисович**, канд. мед. наук, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Земсков Алексей Геннадьевич**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96.

© Н.Н. ВОРОБЬЕВА, Э.С. ИВАНОВА, 2013

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

Н.Н. Воробьева¹, Э.С. Иванова²

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАЗИДА В СХЕМАХ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Свйазева, 21, e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Целью исследования явилась оценка эффективности трехкомпонентной антиретровирусной терапии (АРВТ), включающей отечественный препарат «Фосфазид» у 18 ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 48 нед. Определяли динамику клинических проявлений заболевания, параметров вирусной нагрузки и CD4⁺-лимфоцитов до начала АРВТ, а также через 4, 12, 24, 36 и 48 нед ее применения. Исследование показало высокую вирусологическую и достаточную иммунологическую эффективность данной схемы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, фосфазид, эффективность

N. N. Vorobiova¹, E. S. Ivanova²

EFFECTIVENESS OF DOMESTIC ANTIRETROVIRAL NRTI CLASS DRUG IN THE MONOTHERAPY OF HIV INFECTION

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Centre of Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, 21, Sviyazev, Perm, Russian Federation, 614088

The effectiveness of domestic preparation Phosphazide was proved during the performance of the retrospective analysis of a clinical case of monotherapy in a 28-year-old female with HIV infection. Phosphazide was prescribed after the achievement of virological and immunological effect of combined schedules of antiretroviral therapy. The dynamics of CD4 lymphocytes, plasma HIV RNA [viral load test (VL)] were followed up every 3 months for 372 weeks. The persistent decline in VL and keeping it at the level less than 3,79 log₁₀ in combination with a positive clinical effect - the lack both of symptoms of progression of HIV infection and the development of opportunistic infections, stable level of CD4-lymphocytes > 500 cells/ml can be considered as a positive result of monotherapy with Phosphazide.

Key words: HIV infection, monotherapy, Phosphazide

Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции и СПИДа впервые стала осуществляться в США с 1987 г., когда в лечебной практике начал широко применяться нуклеозидный препарат «Азидотимидин» (АЗТ, ретровир, зидовудин). С начала 1990-х годов и до настоящего времени были введены

в практику еще 8 модифицированных нуклеозидов. Все они относятся к классу ингибиторов фермента обратной транскриптазы ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) [1–3]. В настоящее время имеется 9 препаратов с таким механизмом действия, которые официально применяются в России.

В середине 1990-х годов была разработана новая группа антиретровирусных средств – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренц, не-вирапин). В Российской Федерации с 2009 г. применяется ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы нового поколения интеленс (этравирин).

Для корреспонденции: Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: infect-perm@mail.ru