

## МИКОЗЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

<sup>1</sup>Барина А.Н. (доцент кафедры)\*, <sup>1</sup>Плавинский С.Л. (заведующий кафедрой), <sup>2</sup>Зайцева Е. Е. (менеджер)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>Глобальный Фонд по борьбе со СПИД, туберкулезом и малярией, Женева, Швейцария

© Коллектив авторов, 2012

В работе приведены данные по распространенности микозов в большой группе ВИЧ-инфицированных пациентов из 10 регионов Российской Федерации, которым была показана антиретровирусная терапия. Установлено, что микотические инфекции имелись у 24% больных. Самой распространенной был кандидоз, который составлял 75,3% (95% ДИ = 72,3-78,1%) всех случаев микотической инфекции. Достаточно часто отмечали себорейный дерматит (15,0%, 95% ДИ = 12,7-17,5%), причем он ассоциировался со значительно более выраженным угнетением иммунной системы.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, кандидоз, микотические инфекции, себорейный дерматит

## MYCOSES IN HIV-INFECTED PATIENTS

<sup>1</sup>Barinova A.N. (associate professor), <sup>1</sup>Plavinskij S.L. (head of the chair), <sup>2</sup>Zaiceva E.E. (manager)

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Global Fund to Fight AIDS, tuberculosis and malaria, Geneva, Switzerland

© Collective of authors, 2012

The data on prevalence of fungal infections in patients needing antiretroviral treatment in 10 regions of Russian Federation has been presented. Fungal infections were presented among 24% of all patients. The most prevalent was candidosis which constituted 75,3% of all fungal infections (95%CI=72,3-78,1%). Seborrheic dermatitis was also prevalent condition (15,0%, 95%CI=12,7-17,5%) and was associated with significantly more pronounced depression of immune system.

**Key words:** HIV-infection, fungal infections, candidosis, seborrheic dermatitis.

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из наиболее серьезных проблем, стоящих перед здравоохранением Российской Федерации. Известно, что, по мере угасания иммунной функции инфицированного человека, у него возрастает вероятность развития заболеваний, вызванных условно-патогенной микробиотой, в том числе – различными видами грибов. Поражения бывают как поверхностными, так и глубокими, что отмечают и зарубежные, и Российские авторы. Так, например, из 1518 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, находившихся на лечении в 2006-2007 годах в г. Москве, у 12% выявили висцеральный кандидоз, а у 5,5% – пневмоцистную пневмонию [1]. Из 210 ВИЧ-инфицированных больных, обследованных в Алтайском крае, дерматомикозы наблюдали у 29,5%, а себорейный дерматит – у 2,4% [2]. При этом чаще всего обнаруживали поражения ротовой полости и гениталий.

Исследователи из Бразилии отметили, что ротовая полость ВИЧ-инфицированных лиц весьма сильно колонизирована дрожжевыми грибами. Чаще всего выделяли *C. albicans* – 51,6%, затем другие виды *Candida* – 43,7%, а также *Trichosporon mucoides* – 3,12% и *Kodamaea ohmeri* – 1,56%. При этом *Candida* spp. и *K. ohmeri* были часто резистентны к флуконазолу [3]. Исследованиями, проведенными в Перми, показано, что кандидоз полости рта является наиболее частой формой поражения ротовой полости у ВИЧ-инфицированных людей (32,7% обследованных), причем среди пациентов со СПИД частота достигает 84,6% [4]. При этом оральный кандидоз сохраняется даже на фоне ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии), правда при ВААРТ (30 человек) обнаруживали только *C. albicans*, без терапии (30 человек) *C. albicans* выявляли в 37% случаев, *C. glabrata* – в 13%, *C. dubliniensis* – в 10% и *C. kefyr* – в 7%. У 27% больных наблюдали сочетание различных видов *Candida* [5]. Авторы [6] считают, что у ВИЧ-инфицированных лиц частота носительства *Candida* в полости рта достигает 80%, тогда как у практически здоровых она составляет 46-51%. Особенностью клиники кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов является редкое поражение кожи и ногтей при высокой частоте поражения ротоглотки и пищевода.

При обследовании 115 ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге выявили, что у них достаточно часто (в 43% случаев) имел место кандидоз гениталий. Основными возбудителями этого заболевания были *C. albicans* (57%) и *C. glabrata* (27%). Среди них резистентных к флуконазолу штаммов грибов не было, однако умеренно чувствительными оказались 14% возбудителей [7]. Те же авторы установили, что хроническим кандидозом гениталий страдали 33,9% обследованных женщин. Наиболее частыми возбудителями были *C. albicans* (37%), *C. glabrata* (32%), а также ассоциации *C. albicans* и *C. glabrata* (15%), значительно реже – *C. kefyr* (7%), *C. dubliniensis* (7%) и *C.*

\* Контактное лицо: Барина Анна Николаевна, Тел.: (812) 303-51-40 (доб. 4208)

*parapsilosis* (2%) [8].

Однако не только дрожжевые грибы поражают кожу и слизистые оболочки. Так, у 18,9% из 159 госпитализированных с ВИЧ-инфекцией пациентов в Санкт-Петербурге были выявлены различные виды микроспоридий: *Encephalitozoon intestinalis* – у 12,8%, *Enterocytozoon bieneusi* – у 1,2%, *Encephalitozoon cuniculi* – у 1,9%, *Encephalitozoon hellem* – у 0,6% и другие виды – у 1,2%. Микроспоридоз чаще обнаруживали у лиц с количеством CD4 Т-лимфоцитов менее 100 [9]. Другая группа исследователей из той же инфекционной больницы наблюдала у 41,3% из 46 пациентов с ВИЧ-инфекцией наличие признаков инфицирования *Cryptosporidium parvum* [10]. Довольно часто встречаются сочетанные инфекции, например, сочетание ВИЧ-энцефалопатии, пневмонии смешанного (пневмоцистно-кандидозного) генеза, кандидоза кожи, орального кандидоза, микоза стоп с опихомикозом и дефицита массы тела более 10% [11]. В Санкт-Петербурге у ВИЧ-инфицированного больного представлен случай аногенитального актиномикоза, обусловленного *Actinomyces gerencseriae* [12].

Следует также упомянуть, что в отдельных группах риска распространенность грибковых поражений является крайне высокой. Так, из 150 заключенных женщин с ВИЧ – 138 (92%) имели кандидоз, а 80 (53,3%) – аспергиллез [6].

В целом, информации о широкой распространенности грибковых поражений при ВИЧ-инфекции в Российской Федерации достаточно много, однако обычно в исследования включено относительно небольшое количество испытуемых из одного региона, что затрудняет оценку этой проблемы для указанного региона.

Цель данной работы – анализ распространенности грибковых поражений при ВИЧ-инфекции среди лиц, которым была показана антиретровирусная терапия в 10 регионах Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование основано на результатах наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией, получавшими лечение в рамках проекта ГЛОБУС. Включение пациентов в программу, наблюдение за ними и обследование проводили в соответствии с программными требованиями, которые базировались на «Клинических протоколах для Европейского региона ВОЗ» (август 2006), приказе № 77 от 13.08.2004 г. Министерства Здравоохранения и Социального Развития РФ (МЗСР РФ), Методических рекомендациях МЗСР РФ (декабрь 2005) «Организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и СПИДом», приказе МЗСР РФ № 757 от 05.12.05 г. «О неотложных мерах по организации обеспечения лекарственными препаратами больных ВИЧ-инфекцией», Клинических рекомендациях Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом «ВИЧ-инфекция и СПИД» (2006) и других нормативных документах.

Под наблюдением находились 3047 ВИЧ-инфицированных человек из 10 регионов Российской Федерации. В проекте участвовали 14 АПУ, расположенных в гг. Казани, Красноярске, Набережных Челнах, Нижнем Новгороде, Норильске, Оренбурге, Орске, Пскове, Санкт-Петербурге, Твери, Томске, Улан-Удэ, Череповце. Детали исследования были описаны ранее [13].

Клинические, анамнестические, лабораторные данные и информацию о выдаче препаратов заносили в электронную базу данных мониторинга АРТ (DMIS) и затем использовали в дальнейшем анализе. Данные из программы DMIS были экспортированы в формат программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 1985-1999) и импортированы в статистическую систему анализа SAS (SAS Instituites Inc., Cary, NC, вер 9.3), где рассчитывали относительные величины и доверительный интервал Клоппера-Пирсона. Также использовали робастный дисперсионный анализ с помощью процедуры ROBUSTREG системы SAS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из общего числа вошедших в программу 3047 ВИЧ-инфицированных пациентов 90,5% были городскими жителями. 36,3% (1116 человек) проходили лечение в г. Санкт-Петербурге, что составляло наибольшее число лиц, находящихся на лечении в каком-либо регионе, и соответствовало наибольшей пораженности Санкт-Петербурга ВИЧ-инфекцией.

576 человек (18,9%) получали лечение в Красноярском крае, 358 (11,8%) – в Татарстане, 350 (11,5%) – в Оренбургской области. Наименьшее количество приходилось на Томскую (66 человек, 2,2% от общего числа) и Вологодскую (45 человек, 1,5%) области.

Из всех пациентов, находившихся на лечении, две трети (66,3%) были мужчины и одна треть (33,7%) – женщины, что также соответствует структуре пораженности населения Российской Федерации ВИЧ-инфекцией.

Возраст женщин составил от 18 до 63 лет (средний – 30,1 года), мужчин – от 20 до 70 лет (средний – 31,3 года). Отметим, что большинство больных было в возрасте от 20 до 50 лет, 90% – в возрастной группе 23-46 лет.

1075 человек сумели указать предположительную дату инфицирования. У большинства (59,1%) это произошло в период между 1999 и 2001 годами. 0,7% опрошенных лиц указали, что они инфицировались, по всей вероятности, до 1993 года, а чуть менее 3% – в период с 2005 по 2008 гг. Принципиальных различий по времени заражения в различных регионах не было.

Данные о дате первого документально подтвержденного теста на ВИЧ имелись у 1628 человек. В 24,8% случаев диагноз был поставлен в 2001 году. В период с 2000 по 2002 гг. диагноз был подтвержден у 54,9% лиц, получавших лечение по программе ГЛОБУС, а в период с 2006 по 2008 гг. – примерно у 5%. Фазу пер-

Таблица 1.

**Частота встречаемости микотических  
оппортунистических инфекций у пациентов  
с ВИЧ-инфекцией**

Сопутствующее заболевание	Количество случаев	% к общему числу микотических оппортунистических инфекций (95% ДИ)
Кандидоз	668	75,31% (95% ДИ = 72,33-78,12%)
Дерматомикозы	52	5,86% (95% ДИ = 4,41-7,62%)
Криптококкоз	6	0,68% (95% ДИ = 0,25-1,47%)
Пневмоцистная пневмония	28	3,16% (95% ДИ = 2,11-4,53%)

вичных проявлений ВИЧ-инфекции (острую фазу ВИЧ-инфекции) отмечали лишь у 24 (0,79%) пациентов, находившихся под наблюдением.

В большинстве случаев включенные в программу пациенты находились на третьей (38,8%) и четвертой стадиях ВИЧ-инфекции: 4А – 15% случаев, 4Б – 7,5%, 4В – 2,8%, стадия 4 без дальнейшей детализации – 12,4%. В 0,2% случаев пациенты были в 5, терминальной, стадии ВИЧ-инфекции.

Основным путем заражения пациентов был парентеральный – его в качестве источника указали 40,9%. Несмотря на то, что с момента обследования популяции прошло уже несколько лет, степень пораженности потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией продолжает сохраняться на высоком уровне [14]. Для достаточно большого количества больных путь заражения оказался невыясненным (47,5%). Гетеросексуальный половой путь был выявлен лишь в 11,1% случаев, гомосексуальный – в 0,5%.

Наибольшее количество заразившихся половым путем (18% всех находящихся на лечении) было в Псковской и Оренбургской областях, а также в Нижегородской области – 17%, Татарстане – 15,1% и Бурятии – 14,4%. В Санкт-Петербурге и Тверской области половой путь заражения был отмечен у 6,9% пациентов, а в Томской области – у 3%.

Среди лиц, заразившихся гетеросексуальным путем, в анамнезе применение психоактивных веществ было у 2,1%, среди тех, для кого путь заражения был неизвестен – у 1,1%.

Для 85% пациентов, зараженных парентеральным путем, было известно их отношение к потреблению психоактивных веществ в настоящее время – только 8,3% являлись активными потребителями, все остальные находились в ремиссии.

1238 пациентов указали на перенесенный ранее вирусный гепатит. Из них 271 человек сообщили о гепатите В (21,9%), 901 – о гепатите С (72,8%). Указали на наличие в анамнезе туберкулеза 8,7% пациентов.

Сопутствующие заболевания наблюдали у 1223 человек (40,1%). Из них 419 (34,3%) были женщины и 804 (65,7%) – мужчины. Общее количество случаев сопутствующих заболеваний составило 1848, т.е. на каждого пациента приходилось, в среднем, по 1,5 случая. Из общего числа случаев оппортунистических инфекций микотические инфекции развились у 730 человек, что составило 23,9% всех пациентов, включенных в программу.

Общее количество случаев микотических инфекций (у пациента могло быть более одной инфекции) составило 887 – 48,0% к общему числу оппортунистических инфекций (табл. 1).

Наиболее частой формой вторичных заболеваний у пациентов с ВИЧ, среди всех микотических инфекций, был кандидоз (668 случаев, 75,3%). Дерматомикозы выявляли в 52 случаях (5,9%), криптококкоз – в 6 (0,68%), пневмоцистную пневмонию – в 28 (3,2%). Довольно часто обнаруживали себорейный дерматит – 133 случая (14,9%). Среди пациентов с кандидозом (табл. 2) самое большое число поражений отмечали в полости рта: 255 случаев кандидоза полости рта (28,8%) и 315 случаев орофарингеального кандидоза (35,5%). Персистирующий кандидозный вульвовагинит и генерализованный кандидоз по частоте встречаемости заняли второе место среди всех кандидозных поражений и составили 3,72% (33 случая) и 5,19% (46 случаев) соответственно. Инвазивный кандидоз развился в 11 случаях (1,24%), кандидоз пищевода – в 5 (0,56%). И, как ни странно, поверхностный кандидоз кожи был диагностирован только в двух случаях (0,23%).

Дерматомикозы были представлены следующим образом: поражения кожи составили 2,48% (22 случая), поражения ногтей пластинок – 3,4% (30 случаев).

Таблица 2.

**Частота встречаемости различных форм кандидоза  
у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

Форма кандидоза	Количество случаев	% к общему числу микотических оппортунистических инфекций
Орофарингеальный кандидоз	315	35,51% (95% ДИ = 32,36-38,76%)
Кандидоз полости рта	255	28,75% (95% ДИ = 25,79-31,85%)
Генерализованный кандидоз	46	5,19% (95% ДИ = 3,82-6,86%)
Кандидозный вульвовагинит	33	3,72% (95% ДИ = 2,57-5,19%)
Инвазивный кандидоз	11	1,24% (95% ДИ = 0,62-2,21%)
Кандидоз пищевода	5	0,56% (95% ДИ = 0,18-1,31%)
Поверхностный кандидоз кожи	2	0,23% (95% ДИ = 0,03-0,81%)
Онихомикоз	1	0,11% (95% ДИ = 0,00-0,63%)

Чаще всего у пациентов был только один вид микотической инфекции – 590 человек, 80,8% всех пациентов с грибковыми инфекциями (95% ДИ = 77,8-83,6%). У 17,3% (126 человек, 95% ДИ = 14,6-20,2%) наблюдали по две инфекции: у 17,4% мужчин и у 17,0% женщин. Только 11 человек (1,5%, 95% ДИ = 0,8-2,7%) имели три инфекции и 3 мужчин – четыре инфекции. Причем в последнем случае обнаружили и другие,

немикотические поражения. При сочетании трех грибковых инфекций немикотические поражения имели место в 72,7% случаев (95% ДИ = 39,0-94,0%), а двух – в 58,7% (95% ДИ = 49,6-67,4%). Изолированную микотическую инфекцию выявили у 207 человек (16,9% всех пациентов с сопутствующими заболеваниями, 95% ДИ = 14,9-19,1%), сочетание двух нозологических форм микотической инфекции без немикотических поражений отмечали у 52 человек (4,3% всех пациентов с сопутствующими заболеваниями, 95% ДИ = 3,2-5,5%).

У ряда пациентов с микотическими поражениями (307 человек) были доступны данные по количеству клеток CD4 Т-лимфоцитов. Анализировали только широкие группы микотических инфекций, такие как поверхностный кандидоз, инвазивный и генерализованный кандидоз, дерматомикозы. Хотя выраженных отличий между группами не было ввиду широкого разброса значений, тем не менее, можно было говорить о ряде тенденций. Так, при поверхностном кандидозе среднее число CD4 Т-лимфоцитов составило 240 клеток/мкл (95% ДИ = 221-258), при себорейном дерматите – 194 клетки/мкл (95% ДИ = 148-239). При дерматомикозах количество клеток было большим – 293 клетки/мкл (95% ДИ = 209-378), а при генерализованном кандидозе меньше – 212 клеток/мкл (95% ДИ = 109-316). В случаях инвазивного кандидоза, криптококкоза и пневмоцистной пневмонии наблюдений было мало для оценки показателей разброса, а средние составили 154, 190 и 166 клеток/мкл соответственно. Методом робастного дисперсионного анализа показано, что количество клеток CD4 Т-лимфоцитов было значительно выше при прочих оппортунистических инфекциях ( $p=0,014$ ), дерматомикозах ( $p=0,019$ ) и поверхностном канди-

дозе ( $p=0,048$ ), нежели при остальных формах микотических инфекций. Из-за небольшого количества наблюдений с измеренным количеством CD4 Т-лимфоцитов использовать модели со случайными факторами (учитывающими тот факт, что у одного пациента могло быть несколько видов инфекции) было невозможно, однако, если объединить группу немикотических инфекций, поверхностного кандидоза и дерматомикозов, то в группе, состоявшей из случаев остальных микотических поражений, количество клеток CD4 было достоверно ниже ( $p=0,039$ ). При себорейном дерматите 32% пациентов имели количество CD4 Т-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (95% ДИ = 18,6-49,1%), тогда как при поверхностном кандидозе соответствующая величина составляла 19,6% (95% ДИ = 14,5-25,4%), а при других оппортунистических инфекциях – 15,0% (95% ДИ = 11,1-19,7%).

Анализируя эти данные, нельзя не заметить, что микозы являются важнейшим вторичным заболеванием при ВИЧ-инфекции [15]. В данном исследовании они составили четверть всех оппортунистических инфекций, встречающихся у пациентов с ВИЧ. И так как кандидозные поражения составили 75,3% к общему числу оппортунистических микотических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимо рекомендовать врачам первичного контакта (микологам, терапевтам, стоматологам, гастроэнтерологам, дерматологам) более тщательное обследование этой группы пациентов для выявления ВИЧ-инфекции. Кроме того, высокой должна быть осторожность в отношении лиц с себорейным дерматитом, поскольку он характеризовался относительно высокой частотой встречаемости и являлся признаком более тяжелого поражения иммунной системы, нежели другие формы инфекций.

\*\* Смешанная модель на рангах CD4.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шахильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Тер. архив. – 2008. – Т. 80, №11. – С. 10-17.
2. Иванова Ю.А., Райденко О.В. Клинические особенности микозов стоп, кистей и онихомикозов у ВИЧ-инфицированных пациентов // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 18-21.
3. Junqueira J.C., Vilela S.E., Rossoni R.D., et al. Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2012. – Vol. 54. – P. 17-24.
4. Gileva O.S., Sazhina M.V., Gileva E.S., et al. Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions // Med Oral. – 2004. – Vol. 9. – P. 212-215.
5. Дрожжина В.А., Каспина А.И., Степанова Е.В., Виноградова А.Н. Кандидоз слизистой оболочки рта у больных ВИЧ-инфекцией на фоне проведения антиретровирусной терапии // Институт стоматологии. – 2008. – Т. 2, №39. – С. 74-77.
6. Тертышников В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика некоторых микозов у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в условиях пенитенциарной системы // Фундаментальные исследования. – 2009. – №5. – С. 113-117.
7. Букетова А.Б., Шурпицкая О.А., Выборнова И.В. и др. Клинико-лабораторные особенности кандидоза гениталий у ВИЧ-инфицированных женщин // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №1. – С. 12-15.
8. Букетова А.Б., Шурпицкая О.А., Выборнова И.В. и др. Этиология и клинические особенности кандидоза гениталий у ВИЧ-инфицированных женщин // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №2. – С. 44-45.
9. Sokolova O.I., Demyanov A.V., Bowers L.C., et al. Emerging microsporidian infections in Russian HIV-infected patients // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49. – P. 2102-2108.
10. Kucerova Z., Sokolova O.I., Demyanov A.V., et al. Microsporidiosis and Cryptosporidiosis in HIV/AIDS Patients in St. Petersburg, Russia: Serological identification of microsporidia and Cryptosporidium parvum in sera samples from HIV/AIDS patients // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2011. – Vol. 27. – P. 13-15.

11. Улюкин И.М., Додонов К.Н. Микозы в структуре оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции, влияющей на качество жизни больного // Проблемы медицинской микологии. – 2007. – Т. 9, №2. – С. 101-102.
12. Гудкова Ю.И., Медведева Т.В., Иванова Т.А. и др. Аногенитальный актиномикоз, обусловленный *Actinomyces gerencseriae*, у ВИЧ-инфицированного больного: описание клинического случая // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10, №2. – С. 37-38.
13. Плавинский С.А., Зайцева Е.Е., Барина А.Н. Удержание в программе АРВ-терапии и факторы, влияющие на эффективность лечения. – М.: ОИЗ, 2009. – С. 52.
14. Плавинский С.А., Барина А.Н., Ерошина К.М., Кубасова К.А. Оценка размеров популяции, контактирующей с программами снижения вреда и степень ее пораженности ВИЧ-инфекцией// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, №4. – С. 81-89.
15. Вирус иммунодефицита человека – медицина /Под ред. Н. А. Беякова, А. Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – С. 752.

Поступила в редакцию журнала 12.03.2012

Рецензент: В.Г. Корнишева

