

УДЕЛЬНЫЙ ВЕС МИКОЗОВ В СТРУКТУРЕ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИДОМ

**А.Г.Рахманова, Ю.В.Лобзин,
Е.В.Степанова, Е.И.Романова,
И.Д.Евсеева, Г.М.Гуркало, Н.В.Бурова**

Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Городская инфекционная больница № 30
им.С.П.Боткина, Россия

© Коллектив авторов, 2004

В статье представлены результаты обследования и наблюдения за 62 больными ВИЧ/СПИДОМ, 30 из которых умерли от СПИДа. ВИЧ-инфекция у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, характеризовалась прогрессирующим течением с развитием генерализованных форм криптококкоза (сепсис, менингоэнцефалит), системного кандидоза, цитомегаловирусной инфекции, туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, приводящих к летальному исходу. На всех стадиях ВИЧ-инфекции наблюдали различные формы кандидоза, которые прогрессировали по мере развития ВИЧ/СПИДа. Наиболее агрессивные формы были характерны для отягчающих стадий ВИЧ-инфекции (кандидоз пищевода, гортани, трахеи, легких) и необходимо было назначение препаратов системного действия (флуконазол, итраконазол, кетоконазол).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, кандидоз, криптококкоз, микозы, СПИД

FREQUENCY OF MYCOSES IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

**A.G.Rakhmanova, Y.V.Lobzin,
E.V.Stepanova, E.I.Romanova, I.D.Evseeva,
G.M.Gurkalo, N.V.Burova**

Saint Petersburg Medical Academy of
Postgraduate Education,
Botkin Hospital for Infectious Diseases, Russia

© Collective of authors, 2004

The study revealed the frequency of mycoses in 62 patients in different stages of HIV-infection. In patients who were not treated by HAART, HIV-infection had a progressive form and lethal outcome in 30 patients. The following secondary diseases were registered: generalized cryptococcosis (encephalitis, sepsis), candidosis (esophagitis, pharyngitis, tracheitis), CMV and TB infections. More effective were systemic antimycotic drugs (fluconazole, itraconazole, ketoconazole) in patients with generalized mycosis.

Key words: AIDS, candidosis, cryptococcosis, HIV-infection, mycosis

ВВЕДЕНИЕ

Микозы являются важнейшими вторичными заболеваниями при ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных пациентов часто имеют место как поверхностные грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек, встречающиеся на более ранних стадиях заболевания, так и инвазивные поражения — на поздних [1,2].

Среди них основную роль играет кандидоз. Риск развития кандидоза и его резистентность к терапии нарастает по мере прогрессирования иммунодефицита [3].

Кандидоз является наиболее частой вторичной инфекцией у ВИЧ-инфицированных больных [1, 3-5]. Почти все пациенты колонизированы *Candida spp.*, при этом почти у половины миконосителей выявляются мицелиальные формы гриба без клинических проявлений. Чрезвычайно редки случаи, когда больные проходят через все стадии ВИЧ-инфекции до смерти без единого эпизода оральное кандидоза. [6].

Более 90% больных СПИДОМ имеют, по крайней мере, один эпизод орофарингеального кандидоза. Орофарингеальный и вагинальный кандидоз могут развиваться у бессимптомных носителей ВИЧ, однако чаще эти заболевания появляются при снижении количества CD4 в крови. Риск развития кандидоза и его резистентность к терапии нарастают по мере прогрессирования иммунодефицита. Частота оральное кандидоза при $200/\text{мм}^3 < \text{CD4} < 500/\text{мм}^3$ составляет 33%, при $\text{CD4} < 100/\text{мм}^3$ — 44% [7,8].

Другой часто встречающейся формой является криптококковая инфекция, которая при прогрессировании ВИЧ/СПИДа приобретает генерализованное течение, особенно если больной не получает специфическую антиретровирусную терапию. Заболевание протекает в виде менингоэнцефалита или диссеминированного криптококкоза и без лечения всегда заканчивается летальным исходом [2-9, 12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 62 больных ВИЧ/СПИДОМ, 30 из которых умерли от СПИДа, были изучены особенности клинической картины заболевания, общелабораторные и иммунологические показатели.

Наблюдаемые пациенты были в возрасте от 26 до 61 года. Из обследованных 75,8% составляли мужчины (47 человек) и 24,2% — женщины (15 человек). Средний возраст — $39,5 \pm 1,32$ лет. При сборе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 66,1% (41 человек) инфицировались при гомосексуальных контактах, 29% (18 человек) — гетеросексуальным путем, из них 5 мужчин и 13 женщин, по 3,3% приходилось на одного бисексуала и одного донора; одна пациентка (3,1%) инфицировалась в нозокомиальном очаге.

На стадии СПИДа было выявлено 20 (32%) пациентов. Нами установлено, что продолжительность стадии СПИДа у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, в среднем составляла

12,29±0,83 месяцев, при этом минимальная продолжительность этой стадии была равна 3 месяцам, а максимальная — 22 месяцам.

В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции В.И. Покровского (1989 г.), на момент выявления 5% (3 человека) обследуемых находились в стадии ШБ, 11 пациентов (17,7%) — на стадии ПБ, стадию ША наблюдали у 9 (14,5%), ШБ — у 19 человек (30,7%), ШВ — у 20 человек (32,3%). В соответствии с классификацией CDC (1993 г.), распределение больных по клиническим категориям было следующее: А1 — 11 пациентов (17,7%), А2 — 6 (9,7%), В1 — 3 (4,8%), В2 — 22 (35,5%), В3 — 2 (3,2%), С1 — 2 (3,2%), С2 — 7 (11,3%), С3 — 9 (14,5%) (таблица 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спектр СПИД-индикаторных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией представлен в таблице 2.

Следует отметить, что рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек диагностировали практически у всех больных, он сопровождался преимущественно поражением слизистых оболочек полости рта, а также вульвовагинитом. Орофарингеальный кандидоз был выявлен у 20 пациентов (32%). Поражения локализовались на щеках, на твердом небе, на мягком небе, на языке, глотке, в углах рта. Заболевание проявлялось гиперемией слизистой оболочки, налетами на ней, точечными кровоизлияниями, эрозиями, энантемами, инъецированностью, а также обложенностью и отеком языка, слаженностью его сосочков, географичностью, заедами в углах рта. Особенностью кандидоза ротовой полости и глотки было рецидивирующее течение, когда необходимо было постоянное применение противогрибковых препаратов.

Кандидоз полости рта и кандидозный вульвовагинит, в основном, развивались у пациентов на стадиях В1, В2, В3, поражения пищевода — преимущественно на стадиях С1, С2 и имели часто или постоянно рецидивирующее течение. Антимикотическая терапия (леворин, нистатин, кетоконазол, итраконазол), как правило, способствовала купированию обострения, но не предотвращала развитие рецидива.

Сроки от момента инфицирования до развития кандидоза пищевода колебались от 3 до 13 лет (в среднем — 6,8 лет), развитию предшествовал и сопутствовал кандидоз слизистой оболочки ротовой полости. У 50% больных кандидоз пищевода был первым проявлением ВИЧ-инфекции; в дальнейшем присоединялись различные вирусные и бактериальные инфекции. У больных имелись субъективные ощущения, связанные с эзофагитом: боли за грудиной, затрудненное прохождение пищи по пищеводу, неприятные ощущения за грудиной, чувство жжения, реже отмечали такие жалобы, как тошнота и отсутствие аппетита. При фиброэзофагогастродуоденоскопии выявляли катаральный, катарально-эрозивный и катарально-язвенный эзофагит.

Кандидоз с поражением пищевода, трахеи, бронхов, легких наблюдали у 19,4% больных, при этом поражение трахеи и бронхов отметили у 11,3%. Данные варианты кандидоза обычно отмечали у больных на стадии СПИДа — С2, С3, преимущественно при CD4<200/мм³.

В качестве основного метода диагностики использовали микробиологическое исследование.

Средствами купирования обострений кандидоза пищевода эффективными были препараты системного действия (флуконазол, итраконазол, амфотерицин В). Пневмоцистная пневмония в спектре вторичных заболеваний составила 19,4% и была установлена у 12 пациентов.

Внегочный криптококкоз составлял в спектре вторичных заболеваний 17,7% (11 человек), из них у 6 — криптококковый менингоэнцефалит, у остальных процесс протекал в виде генерализованной формы — криптококкового сепсиса. Выделение культуры возбудителя проводили на базе научно-исследовательского института медицинской микологии им.П.Н.Кашкина. Компьютерная томография (КТ) была проведена пяти пациентам с криптококковым менингоэнцефалитом (таблица 3). У одного из 5-ти патологии не было обнаружено. У двух больных были выявлены умеренные атрофические изменения белого вещества, связанные с ВИЧ, а у оставшихся двух больных по данным КТ — очаговые изменения в ленткулярных ядрах и множественные очаги в белом веществе головного мозга.

Одно из ведущих мест среди вторичных заболеваний занимал туберкулез. На его долю приходилось 32%, из них у 7 обследуемых (11,3%) — туберкулез легких, а у 8 (12,9%) туберкулезный процесс протекал в генерализованной форме с тяжелым поражением кишки (по типу катарально-некротического энтероколита), гнойно-некротическим расплавлением лимфатических узлов, с гематогенной диссеминацией во внутренние органы, включая печень, почки, селезенку, надпочечники, тимус и головной мозг.

Генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции (16%) протекала с поражением слюнных желез, легких, миокарда, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, предстательной железы, гипофиза, в 2 случаях (3,2%) имел место ЦМВ-ретинит.

Простой герпес наблюдали в 14,5% случаев, причем у 9,7% (6 человек) он проявлялся язвенно-некротическим поражением кожи и слизистых оболочек, в двух случаях (3,2%) диагностировали герпетический пневмонит.

Удельный вес саркомы Капоши у больных СПИДом составлял 9,7%. При этом в 5% случаев (3 человека) была поражена кожа, у 1 человека в патологический процесс были вовлечены легкие, и у 2 пациентов (3,2%) имела место диссеминированная форма.

Токсоплазмоз головного мозга имел место у 5 человек (8%), лимфобластная лимфома головного мозга была обнаружена на аутопсии у 1 пациента (1,6%).

Кроме того, у больных были выявлены: волосатая лейкоплакия языка — 6 (9,7%), опоясывающий лишай — 13 (21%), периферическая нейропатия — 6 (9,7%), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — 1.

Синдром истощения установлен у 20% больных, а ВИЧ-ассоциированная деменция — в 13% случаев.

Поверхностные грибковые поражения кожи были выявлены у 25% больных и сопровождались поражением ногтей, гладкой кожи, туловища и кожи стоп.

Также наблюдали вирусные поражения кожи, вызванные вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы) в 6% случаев (4 человека), вирусом контагиозного моллюска — в 11,3% (7 пациентов), неинфекционные поражения кожи в виде себорейного дерматита — в 29% (18 пациентов).

По данным аутопсии были проанализированы ведущие причины смерти больных в стадии СПИДа, не получавших антиретровирусную терапию (таблица 4).

Как видно из таблицы, ведущими причинами смерти пациентов в стадии СПИДа являлись криптококковая инфекция (23,3%), в том числе криптококковый менингоэнцефалит (13,3%) и диссеминированный криптококкоз (10%); генерализованная форма ЦМВ-инфекции (20%), генерализованный туберкулез (20%) с гематогенной диссеминацией во все внутренние органы, включая головной мозг, и пневмоцистная пневмония (13,3%). Один больной умер от кандидозно-коккового сепсиса с поражением миокарда, почек и головного мозга, причиной которого был фибринозно-гнойный перитонит на фоне язвенного псевдополипозного кандидозного распространенного колита с поражением всех отделов толстой кишки, а также стрептококковая метастатическая пневмония с абсцедированием.

Диссеминированная саркома Капоши и прогрессирующая форма криптоспоририоза имели место в 6,7% случаев. По 3,3% пришлось на токсоплазмоз и лимфобластную лимфому головного мозга.

Таким образом, у 39,9% больных со СПИДом причиной смерти были микотические инфекции.

Применение антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией снижает частоту развития таких нозологических форм СПИД-ассоциируемой патологии, как системный кандидоз, внелегочный криптококкоз и пневмоцистная пневмония, ВИЧ-ассоциированная деменция и кахексия, саркома Капоши, генерализованный туберкулез и ЦМВ. На фоне высокоактивной комбинированной антиретровирусной терапии вторичные инфекции практически не регистрировали.

ВЫВОДЫ

1. На всех стадиях ВИЧ инфекции можно наблюдать различные формы кандидоза, которые прогрессируют по мере прогрессирования заболевания. В начальных стадиях кандидоза (орофарингеальный кандидоз) может быть успешным лечение нистатином, леворином. Наиболее агрессивные формы характерны для прогрессирующих стадий ВИЧ-инфекции

(кандидоз пищевода, гортани, трахеи, легких) и требуют назначения препаратов системного действия (флуконазол, итраконазол, кетоконазол).

2. ВИЧ-инфекция у пациентов, не получающих антиретровирусную терапию, характеризуется прогрессирующим течением с развитием оппортунистических инфекций, в числе которых наиболее часты генерализованные формы криптококкоза, системного кандидоза, приводящих пациента к летальному исходу. Терапией выбора генерализованных форм микозов являются флуконазол, итраконазол, амфотерицин В.

Таблица 1

Распределение пациентов по стадиям заболевания на момент выявления

CDC (1993г.)		В.И.Покровский (1989 г.)	
Категория	n	Стадия	n
A1	11(17,7%)	2Б	3
A2	6 (9,7%)	2В	9
B1	3 (4,8%)	3А	3
B2	22 (35,5%)	3Б	3
B3	2 (3,2%)	3В	12
C1	2 (3,2%)		
C2	7 (11,3%)		
C3	9 (14,5%)		

Таблица 2

Спектр СПИД-индикаторных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией (n=62)

ЗАБОЛЕВАНИЯ	Количество больных	
	абс.	%
Орофарингеальный кандидоз	20	32
Кандидоз системный пищевода, трахеи, бронхов, легких	12	19,4
Криптококкоз внелегочный	11	17,7
Пневмоцистная пневмония	12	19,4
Цитомегаловирусная инфекция генерализованная	10	16
Цитомегаловирусный ретинит	2	3,2
Туберкулез:		
генерализованный	8	12,9
легких	7	11,3
лимфатических узлов	5	8,1
Саркома Капоши	6	9,7
Токсоплазмоз головного мозга	5	8,1
Простой герпес	9	14,5
Криптоспоририоз	2	3,2
Лимфома головного мозга	1	1,6
Рецидивирующие бактериальные пневмонии	3	4,8

Таблица 3

Результаты компьютерной томографии у больных СПИДом с криптококковой инфекцией и энцефалопатией смешанного генеза

Больные (5 чел.)	Результаты исследования
1 больной	Норма
2 больных	Атрофия белого вещества головного мозга
2 больных	Очаговые изменения в лентиккулярных ядрах и множественные очаги в белом веществе головного мозга

Ведущие причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа по данным аутопсии (n=30)

ЗАБОЛЕВАНИЯ	Количество больных	
	абс.	%
ЦМВ-инфекция генерализованная	6	20
Криптококкоз генерализованный, в том числе:	7	23,3
криптококковый менингоэнцефалит	4	13,3
диссеминированный криптококкоз	3	10
Пневмоцистная пневмония	4	13,3
Туберкулез генерализованный	6	20
Лимфобластная лимфома головного мозга	1	3,3
Прогрессирующая форма криптоспориридоза	2	6,7
Токсоплазмоз головного мозга	1	3,3
Саркома Капоши диссеминированная	2	6,7
Кандидозно-кокковый сепсис	1	3,3

ЛИТЕРАТУРА

1. Гяургиева О.Х. Микозы при ВИЧ-инфекции: Дис... д-ра.мед. наук. — СПб., 1996.
2. Гяургиева О.Х., Гяургиева К.А., Васильева Н.В., Рахманова А.Г. Клиническое течение криптококкоза у больных СПИДом // Проблемы медицинской микологии. -2001. — Т.3, №2.- с.15-18.
3. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция. — СПб.: ССЗ, 2000. — 367 с.
4. Patton L.L., Phelan J.A., Ramos-Gomez F.J. et al. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. // Oral Dis. — 2002. — 8 Suppl 2. — P.98-109.
5. Samaranyake L.P, Fidel P.L., Naglik J.R. et al. Fungal infections associated with HIV infection. // Oral Dis. — 2002. — 8 Suppl 2. — P.151-160.
6. Itin P.N., Lautenschlager S., Fluckiger R., Ruffli T. Oral manifestations in HIV-infected patients: Diagnosis and management. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1993. — Vol. 29. — P.749-760.
7. Fichtenbaum C.J., Koletar S., Yiannoutsos C. et al. Refractory Mucosal Candidiasis in Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. // Clin. Inf. Dis. — 2000. — Vol. 30, № 5. — P.749-756.
8. Graybill J.R., Sobel J., Saag M. et al. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. // Clin. Inf. Dis. — 2000 — Vol. 30, № 4. — P.47-54.
9. Dromer F. Cryptococcosis. // Rev Prat. — 2001. — Vol. 51, №7. — P.738-741.
10. Metta H.A., Corti M.E., Negroni R. et al. Disseminated cryptococcosis in patients with AIDS. Clinical, microbiological, and immunological analysis of 51 patients. // Rev Argent Microbiol. — 2002. — Vol. 34, №3. — P.117-123.
11. Graybill J.R., Sobel J., Saag M., Horst Ch. et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. // Clin. Inf. Dis. — 2000. — Vol.30. — P.182-184.
12. Shibuya K., Coulson W.F., Naoe S. Histopathology of deep-seated fungal infections and detailed examination of granulomatous response against cryptococci in patients with acquired immunodeficiency syndrome. // Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. — 2002. — Vol.43, № 3. — P.143-51.

Поступила в редакцию журнала 20.02.2004

Рецензент: Н.Н.Климко

