

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ МИКОЗОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЫ

В.В. Тертышникова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия
(350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4) corpus@ksma.ru

Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В связи со значительным ростом ВИЧ-инфекции на территории России все больше стало встречаться инвазий грибковой природы. При этом у ВИЧ-инфицированных частота носительства кандид в полости рта достигает 80%, тогда как у практически здоровых она составляет 46-51%. Особенностью клиники кандидоза у ВИЧ-инфицированных является высокая частота поражения ротоглотки и пищевода при отсутствии поражения кожи и ногтей. Особую группу составили ВИЧ-инфицированные, у которых был диагностирован аспергиллез (80 заключенных женщин). У лиц с иммунодефицитом вначале поражаются грибком легкие, затем в процесс вовлекаются плевра, лимфатические узлы. Током крови аспергиллы могут заноситься в другие органы, образуя там специфические гранулемы, которые обычно абсцедируют.

Регистрируемые показатели эпидемиологической ситуации по ВИЧ в пенитенциарной системе Северокавказского региона к началу 2006 года (данные на 1 января каждого года), выявили значительный рост числа ВИЧ – инфицированных заключенных, который начался в 2003 году. Количество больных ежегодно нарастало (2000г. – 0,007 на 1000 заключенных; 2001 г. – 0,013; 2002 г. – 0,24; 2003 г. – 1,46; 2004 г. – 2,3; 2005 г. – 4,1; 2006 г. – 5,2).

В связи со значительным ростом ВИЧ-инфекции на территории России все больше стало встречаться инвазий грибковой природы. При этом у ВИЧ-инфицированных частота носительства кандид в полости рта достигает 80%, тогда как у практически здоровых она составляет 46-51%. У 49% носителей кандид в смывах со слизистых обнаруживается нитчатая форма гриба (псевдомицелий). Особенностью клиники кандидоза у ВИЧ-инфицированных является редкое поражение кожи и ногтей при высокой частоте поражения ротоглотки и пищевода.

У лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита, грибковые инфекции, вызванные *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp. встречались значительно чаще, чем у

неинфицированных. В связи с тем, что у ВИЧ-инфицированных лиц обычно имелся клеточно-функциональный «дисбаланс» иммунной системы, у них регистрировались заболевания, вызываемые аспергиллами, пенициллами, мукорами и другими грибами [1]. У больных СПИД'ом заключенных, находящихся в 3-ей стадии заболевания, кандидоз ротовой полости, а также системные грибковые заболевания, регистрировали чаще. По данным отечественных исследователей, они обнаружены у 89% пациентов [2,3]. Наличие орального кандидоза у ВИЧ-позитивных лиц, а также его сочетание с туберкулезом [4] является индикатором перехода ВИЧ-инфицированности в клиническую стадию заболевания СПИД'ом.

Механизмы возникновения орального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД'ом аналогичны таковым у иммунокомпетентных пациентов. Так, по данным Ву и Самаранайки (Wu, Samaranayake, 1996) [5], которые исследовали способность к продукции протеиназ штаммами *C. albicans* ротовой полости, выделенными от больных, 50% из которых были инфицированы ВИЧ, а 50% – нет, оказалось, что все штаммы, выделенные от

инфицированных ВИЧ, продуцировали протеиназы, тогда как у неинфицированных эта цифра составляла лишь 56%. При инкубации выделенных штаммов с нистатином, амфотерицином В, клотримазолом в дозах 1/4 и 1/16 минимальной ингибирующей концентрации (МИК) наблюдали снижение уровня продукции протеиназ, причем сильнее это снижение выражено у штаммов, выделенных от больных, не инфицированных ВИЧ. Исследованиями последних лет [6-8] установлено, что препараты, используемые для лечения ВИЧ-инфекции, оказывают лечебный эффект и при оральном кандидозе.

Под нашим наблюдением находилось 150 осужденных женщин с ВИЧ-инфекцией, в стадии ЗБ – 87 больных, ЗВ – 43 женщины, 4А – 8 осужденных, 4Б – 4 и 4В – 8 заключенных (по классификации В.И. Покровского). Из общего числа больных кандидоз выявлен у 138 больных, в том числе кандидоз полости рта и мочеполовых органов – у 86 женщины, у 44 кандиды были выделены в мокроте, со слизистой рта и у всех при иммуноферментном анализе были выявлены иммуноглобулины класса Ig G к роду *Candida albicans*. Степень роста грибов при ЗБ стадии составила $2,8 \pm 0,84$, ЗВ стадии – $3,2 \pm 0,86$.

Известно, что наиболее частым возбудителем системного кандидоза является *C. albicans*, но у 10-15% больных выделялись штаммы, не принадлежащие к этому виду. Их выделяли, главным образом, от больных с низким уровнем CD4 лимфоцитов и больных, ранее интенсивно леченных азоловыми препаратами. Часто инфекция была вызвана разными штаммами (*C. albicans* в сочетании с другими), что затрудняло оценку *in vitro* чувствительности к лекарственным препаратам, тем более, что 90% штаммов *C. albicans* были нечувствительны к флуконазолу. Большинство этих штаммов составляли *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, причем у ВИЧ-инфицированных осужденных доля видов, не относящихся к *C. albicans*, доходила до 50%, тогда как у группы контроля (пациентки клиники), в среднем, до 87%.

В связи с довольно частым появлением штаммов *Candida*, устойчивых к наиболее широко используемым лекарст-

венным препаратам, возникает необходимость выбора последних. По мнению Тумбарелла с соавт. (Tumbarella, et al., 1996) [9], перед началом лечения нужно тщательно анализировать чувствительность *in vitro* выделенных штаммов. В особенности это касается *C. albicans* - вида, у которого нередко стали отмечать резистентность к лекарственным препаратам [10]. Наиболее часто используемыми препаратами для лечения орального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД' осужденных был флуконазол, кетаконазол и итраконазол.

В связи с появлением флуконазол-резистентных штаммов *Candida sp.* у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД' людей возникла проблема их эффективного лечения другими препаратами, одним из которых чаще всего являлся итраконазол. Однако показано, что при лечении флуконазол-резистентного кандидоза длительно и большими дозами итраконазола у пациентов возникли штаммы, резистентные к обоим азолам; при этом только 30% флуконазол-резистентных штаммов оказались нечувствительными к итраконазолу. По другим наблюдениям, среди штаммов, резистентных к флуконазолу, не было культур, устойчивых к итраконазолу. При лечении ВИЧ-инфицированных больных системным кандидозом эффективнее оказались водные препараты итраконазола, чем капсульные, причем добавление циклодекстрана улучшает клинический эффект лечения итраконазолом.

За последние годы актуальной проблемой стал аспергиллез у лиц с различными иммунодефицитами. В частности, у 20% таких больных развиваются микозы, а среди последних более 70% приходится на аспергиллез. Наблюдаются заражения иммунодефицитных пациентов пылью, содержащей аспергиллы (воздушно-пылевая передача инфекции). Случаев заражения человека от больных людей не наблюдается. Возбудитель аэрогенным путем попадает на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Может наступать инфицирование через кожу, обычно измененную каким-либо другим патологическим процессом. Ведущую роль в патогенезе аспергиллеза играет снижение иммунной защи-

ты организма. Аспергиллез осложняет различные патологические процессы кожи, слизистых оболочек, внутренних органов.

В последние годы аспергиллез стал особенно часто наблюдаться у лиц с иммунодефицитами (врожденные иммунодефициты, лица, получающие противоопухолевую химиотерапию, иммунодепрессанты, а также ВИЧ-инфицированные). Он встречается значительно чаще, чем другие глубокие микозы. У ослабленных лиц вначале поражаются грибом легкие, затем в процесс вовлекаются плевра, лимфатические узлы. Током крови аспергиллы могут заноситься в другие органы, образуя там специфические гранулемы, которые обычно абсцедируют. Из легочного аспергиллез превращается в генерализованный (септический) и нередко (свыше 50%) заканчивается гибелью больного. Спасти удается тех больных, у которых сохранились в какой-то мере функции иммунной системы. При массивной ингаляции спор аспергилл у лиц с нормальной иммунной системой может возникнуть острая диффузная пневмония.

Особую группу составили ВИЧ-инфицированные, у которых был диагностирован аспергиллез (80 заключенных женщин). Главное проявление заболевания - лихорадка, устойчивая к антибиотикам широкого спектра действия и часто не отвечающая на применение амфотерицина В, который назначали, когда пациентки продолжали лихорадить. Заболевание развивалось быстро, вначале в виде легочного аспергиллеза, который затем переходил в септическую (генерализованную) форму и сопровождался поражением многих органов и систем. У ВИЧ-инфицированных осужденных регистрировались следующие формы: 1) бронхолегочный аспергиллез; 2) генерализованный (септический) аспергиллез; 3) аспергиллез ЛОР-органов; 4) аспергиллез глаза; 5) аспергиллез кожи; 6) аспергиллез костей; 7) прочие формы аспергиллеза (поражение слизистых оболочек рта, гениталий, мико-токсикозы и пр.). Бронхолегочный аспергиллез проявлялся вначале как аспергиллезный бронхит или трахеобронхит, так как, в начале аспергиллы находятся в поверхностных слоях слизистой оболочки бронхов, затем

процесс распространяется глубже, образуются поверхностные и более глубокие изъязвления. Заболевание протекало хронически, больных беспокоили общая слабость, кашель с выделением серого цвета мокроты, иногда с прожилками крови. В мокроте обнаруживались комочки, в которых содержатся аспергиллы. Процесс очень быстро прогрессировал, захватывая легкие, переходя в аспергиллезную пневмонию. Легочная форма микоза была острой и хронической.

При острых формах повышалась температура тела, лихорадка обычно неправильного типа, нередко отмечались повторные ознобы, появление кашля с обильной вязкой слизисто-гноющей или кровянистой мокротой. У некоторых больных мокрота содержала зеленовато-серые комочки, в которых при микроскопии обнаруживаются скопления мицелия и спор гриба. Появлялась одышка, боли в груди, ночные поты, нарастала слабость, похудание. При выслушивании отмечались мелкопузырчатые влажные хрипы, иногда шум трения плевры. В крови лейкоцитоз (до 20×10^9 /л), эозинофилия, СОЭ увеличена.

При рентгенологическом исследовании обнаруживалась воспалительная инфильтрация в виде овальных или округлых инфильтратов, склонных к распаду. Вокруг образующихся полостей виден широкий инфильтративный вал. Хронические формы легочного аспергиллеза обычно вторичны и наслаивались на различные поражения легких (бронхоэктазы, каверны, абсцессы). Клиническая картина складывалась из симптомов основного заболевания и поражений, обусловленных аспергиллезной инфекцией. Иногда больные отмечали запах плесени изо рта, в мокроте появлялись зеленоватые комочки, состоящие из скоплений гриба.

Летальность при легочном аспергиллезе колебалась от 20 до 37%. Эта форма характеризовалась гематогенным распространением аспергилл с образованием метастазов в различных органах и тканях. Наблюдались поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запах плесени изо рта, жидкий пенный стул, содержащий большое количество аспер-

гилл), абсцессы головного мозга, специфические увеиты, множественные поражения кожи в виде своеобразных узлов (15 заключенных). Регистрировались и изменения органов дыхания, с которых обычно и начинался аспергиллезный сепсис. У ВИЧ-инфицированных осужденных признаки аспергиллеза сочетались с проявлениями основного заболевания и оппортунистических инфекций (пневмоцистоз, саркома Капоши, криптоспоридоз, кандидоз, генерализованная герпетическая инфекция и др.). На этом фоне аспергиллезный сепсис, или генерализованный аспергиллез, приводили к летальному исходу (8 случаев на период 2004 – 2006 гг.).

Аспергиллез ЛОР-органов проявлялся в виде наружного и среднего отита, аспергиллеза с поражением слизистой оболочки носа и придаточных полостей, аспергиллеза гортани (12 осужденных). У 1 ВИЧ-инфицированной заключенной был отмечен случай аспергиллезного поражения кожи.

При распознавании аспергиллеза учитывалась длительность течения болезни, образование характерных инфильтратов с последующим распадом, характер мокроты, лейкоцитоз, эозинофилия. Подтверждением диагноза служило выделение возбудителя (из мокроты, материала, взятого из бронхов, биоптатов пораженных органов). Из крови аспергиллы выделялись очень редко даже при генерализованных формах аспергиллеза. Диагностическое значение имело появление антител к возбудителю, выявляемых при помощи серологических реакций (РСК, ИФА). Следует учитывать, что у ВИЧ-инфицированных уже в стадии предСПИДа реакции гиперчувствительности замедленного типа становятся отрицательными.

По клиническим и рентгенологическим данным аспергиллез необходимо дифференцировать с другими микозами (нокардиоз, гистоплазмоз, кандидоз), а также с туберкулезом легких, абсцессами легких, новообразованиями, хроническим бронхитом.

Лечение легочного и генерализованного аспергиллеза представляло трудную задачу. Назначали препараты йода внутри в нарастающих дозах. Использо-

вался йодид калия (или натрия): вначале 3% раствор, затем 5 и 10% раствор по 1 столовой ложке 3 – 4 раза в день; 10% настойку йода в молоке от 3 до 30 капель 3 раза в день. Из противомикозных антибиотиков амфотерицин В. Препарат применяли внутривенно в 5% растворе глюкозы (50000 ЕД амфотерицина В в 450 мл раствора глюкозы), вводят капельно в течение 4 – 6 часов. Суточную дозу назначали из расчета 250 ЕД/кг. Препарат вводили 2 – 3 раза в неделю. Длительность курса зависит от клинической формы аспергиллеза и колеблется от 14 до 20 недель.

При легочных формах аспергиллеза были показаны ингаляции растворов йодида натрия, нистатин натриевой соли (10000 ЕД в 1 мл), 0,1% раствор бриллиантового зеленого (5 мл). При наслоении вторичной инфекции (обычно стафилококковой и стрептококковой) применяли оксациллин (по 1 г 4 раза в день) или эритромицин (по 0,25 г 4 раза в день). Антибиотики тетрациклиновой группы и левомицетин не применялись, так как они, по литературным данным, способствуют возникновению аспергиллеза. Назначали витамины и общеукрепляющее лечение. При лечении аспергиллезных поражений кожи и слизистых оболочек использовали местно противовоспалительные и противомикозные препараты.

При легочных формах летальность составляла 20 – 35%. При генерализованной (септической) форме прогноз был неблагоприятный.

Таким образом, лицам с иммунодефицитами для уменьшения частоты экзогенного инфицирования аспергиллезом необходима очистка поступающего в палаты воздуха специальными воздушными фильтрами. Для предупреждения вторичных (легочных) аспергиллезов важно раннее распознавание и лечение основного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ampel N.M. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection // *Emerg. Infect. Dis.* – 1996. – Vol.2. – №2. – P. 109 – 116.
2. Горшкова Н.В., Лесовой В.С., Козырев О.А. Кандидоз у ВИЧ-инфицирован-

ных больных // 3-й Междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии». Тез. докл. – СПб., 1995. – С. 40.

3. Гяургиева О.Х., Горшкова Г.И., Богомолова Т.С., Живич М.Б. Микозы и микозоносительство у ВИЧ-инфицированных больных // 3-й Междунар. микол. симп. «Патогенез, диагностика и терапия микозов и микогенной аллергии». Тез. докл. – СПб., 1995. – С. 41.

4. Talib S.H., Singh J. A study of interrelationship of 60 HIV positive cases with coexistent oral candidosis and tuberculosis // Indian J. Pathol. Microbiol. – 1997. – Vol.40. – №3. – P. 377 – 382.

5. Wu T., Samaranyake L.P., Cao B.Y., Wang J. In vitro proteinase production by oral *Candida albicans* isolates from individuals with and without HIV infection and its attenuation by antimycotic agents // J. Med. Microbiol. – 1996. – Vol. 44. – №4. – P. 311 – 316.

6. Cauda R., Taczonelli E., Tumbarello M. et al. Hum.Retrovir. Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case control study//J. Acquir. Immune

Defic. Syndr. Hum.Retrovirol. – 1999. – Vol. 21. – №1. – P. 20 – 25.

7. Hoegl L., Thoma-Gieber E., Rockeri M., Korting H.C. HIV protease inhibitors influence the prevalence of oral candidosis in HIV-infected patients: a 2-year study // Mycoses. – 1998. – Vol. 41. – №7-8. – P. 321 – 325.

8. Hoegl L., Thoma-Greber E., Rocken M., Korting H.C. Shift from persistent oral pseudomembranous to erythematous candidosis in a human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient upon combination treatment with an HIV protease inhibitor // Mycoses. – 1996. – Vol. 41. – №5-6. – P. 213 – 217.

9. Tumbarello M., Caldarolla G., Tacconelli F. et al. Analysis of the risk factors associated with the emergence of azole resistant oral candidosis in the course of HIV Infection // J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – Vol. 38. – №4. – P. 691 – 699.

10. Hartz A.S., Cury A.E., Compertz O.F. et al. *Candida albicans* from aids patients, Susceptibility in vitro to antifungal agents // Rev.Microbiol. – 1992. – Vol. 23. – №2. – P. 133 – 135.

THE CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF SOME MYCOSISES AT A HIV-INFECTED OF THE WOMEN WHO ARE BEING CONDITIONS PENITENSHION OF SYSTEM

V.V. Tertyshnikova

The Kuban state medical university, faculty of infectious diseases both epidemiology FPC and PPS

In communication with significant growth of a HIV-infection in territory of Russia began to meet invasion the fungoid nature more and more. Thus at a HIV-infected frequency *Candida* in an oral cavity reaches 80 % whereas at practically healthy it makes 46-51 %.

Feature of clinic of a candidiasis at a HIV-infected is high frequency and a gullet at absence of defeat of a leather and nails. Special group have made a HIV-infected for which has been diagnosed *Aspergillus* (80 concluded women). At the weakened persons with a mushroom lungs in the beginning are amazed, then the pleura, lymph nodes are involved in process. By a current of blood *aspergillus* can be brought in other bodies, forming there specific granulema which it is usual abscesum.