

УДК 616.98: 578.828]-06: 616-002.828

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

И. П. Чарушина

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

OPPORTUNISTIC INVASIVE MYCOSES IN HIV-INFECTED PATIENTS

I. P. Charushina

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучение особенностей клинического течения инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов для улучшения ранней диагностики и своевременной, адекватной антимикотической терапии.

Материалы и методы. В Пермской краевой клинической инфекционной больнице в 2007–2014 гг. наблюдалось 62 пациента: 34 – с криптококкозом, 28 – с инвазивным кандидозом. Диагноз инвазивного микоза был установлен прижизненно у 55 и посмертно у 7 больных на основании комплекса клинко-лабораторных, инструментальных и микологических методов, включавших выделение и идентификацию культуры грибов.

Результаты. Инвазивные грибковые инфекции у ВИЧ-инфицированных больных характеризуются тяжелым течением с поражением центральной нервной системы, развитием полиорганной недостаточности и высокой летальностью (при криптококкозе – 50 %, кандидозе – 36 %). Клинические проявления криптококкового менингоэнцефалита и инвазивного кандидоза неспецифичны и сходны с таковыми при заболеваниях другой этиологии. Факторами риска являются выраженный иммунодефицит (CD4 меньше 200 кл/мкл), отсутствие антиретровирусной терапии и наличие очагов поверхностного кандидоза.

Выводы. Для назначения своевременной и адекватной антимикотической терапии диагностика инвазивных грибковых инфекций у ВИЧ-инфицированных больных должна быть комплексной с включением клинко-инструментального обследования и обязательного микологического исследования крови, ликвора и другого биологического материала.

Ключевые слова. ВИЧ-инфекция, оппортунисты, инвазивные микозы, криптококкоз, кандидоз.

Aim. To study the peculiarities of the clinical course of invasive mycosis in HIV-infected patients so as to improve early diagnosis and timely adequate antimycotic therapy.

Materials and methods. Over the period of 2007–2014. 62 patients including 34 patients with cryptococcosis, 28 – with invasive candidosis were observed at Perm Regional Clinical Infectious Hospital. Life-time diagnosis of invasive mycosis was fixed in 55 patients, postmortem – in 7 patients on the basis of complex clinicolaboratory, instrumental and mycologic methods including isolation and identification of fungous cultures.

Results. Invasive fungous infections in HIV-infected patients are characterized by severe course with affection of central nervous system, development of multisystem insufficiency and high lethality (cryptococcosis – 50 %, candidosis – 36 %). Clinical manifestations of cryptococcal meningoencephalitis and invasive candidosis are nonspecific and similar to identical diseases of other etiology. The risk factors are the following: immunodeficiency (CD4 lower than 200 kl/mkl), lack of antiretroviral therapy and presence of superficial candidosis foci.

© Чарушина И. П., 2015

e-mail: ir-charushina@yandex.ru

тел. 8 (342) 236 45 66

[Чарушина И. П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней].

Conclusions. Thus, so as to administer a timely and adequate antimycotic therapy, diagnosis of invasive fungal infections in HIV-infected patients should be complex including clinicoinstrumental studies and obligatory mycologic analysis of blood, liquor and other biological materials.

Key words. HIV-infection, opportunists, invasive mycoses, cryptococcosis, candidosis.

ВВЕДЕНИЕ

Оппортунистические инвазивные микозы представляют значительную проблему здравоохранения в связи с ежегодным их ростом. Широкое распространение новых медицинских технологий, трансплантация органов и тканей, применение цитостатических, химиотерапевтических препаратов, антибиотиков широкого спектра и продолжающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции способствуют формированию популяции людей с повышенной восприимчивостью к грибковым заболеваниям. Они являются важной причиной заболеваемости и смертности иммунокомпрометированных пациентов, характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью [11].

При ВИЧ-инфекции наиболее часто встречающимися формами инвазивных микозов являются криптококковая инфекция и кандидоз.

Начиная с 80-х гг. XX в. наблюдается значительный рост случаев криптококкоза у ВИЧ-инфицированных людей. На их долю приходится от 3 до 8 % пациентов в странах Европы и США [4]. В настоящее время криптококкоз входит в число 3 наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у больных СПИДом. Без лечения от криптококкового менингоэнцефалита умирает 100 % пациентов [3, 8, 9].

Наряду с этим в последние годы во всем мире отмечается увеличение заболеваемости инвазивным кандидозом. Его показатель в экономически развитых странах достигает 230 случаев на 1 млн населения ежегодно [6]. У пациентов, имеющих факторы риска, инвазивный кандидоз может возникать как

внутрибольничная инфекция. В отделениях реанимации и интенсивной терапии Европы *Candida spp.* являются 3-ми по частоте возбудителями внутрибольничного сепсиса. Летальность среди отдельных групп больных достигает 73 %. Своевременное и адекватное применение антимикотиков в значительной степени определяет исход инвазивных грибковых инфекций. Однако до сих пор терапия остается таковой лишь у 15–40 % больных, что связано с недостатком клинических данных о проявлениях инвазивных грибковых инфекций у ВИЧ-инфицированных, их неспецифичностью, а также трудностями лабораторной диагностики [5, 7].

Цель нашей работы – изучение особенностей клинического течения инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов для улучшения ранней диагностики и своевременной адекватной антимикотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В краевой клинической инфекционной больнице г. Перми с 2007 по 2014 г. наблюдалось 62 пациента с инвазивными грибковыми инфекциями (34 – с криптококкозом и 28 – с инвазивным кандидозом). Среди наблюдаемых 45 мужчин и 17 женщин в возрасте от 22 до 54 лет. Заболевание у всех больных развилось на фоне 4 Б–В стадии ВИЧ-инфекции, в 59 случаях – у лиц, не применявших антиретровирусную терапию (согласно клинической классификации В. И. Покровского, 2001 г.). Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что 52 пациента являлись наркопотребителями, заражение которых произошло парентеральным

путем, а 10 больных инфицировались при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах. Продолжительность ВИЧ-инфекции без лечения составила от 1 до 15 лет. Диагноз инвазивного микоза был установлен прижизненно у 55 и посмертно у 7 больных на основании комплекса клинико-лабораторных, инструментальных и микологических методов, включавших выделение и идентификацию культуры грибов. Сопутствующими заболеваниями были: хронический гепатиты В и С, сахарный диабет 1-го типа, туберкулез ЦНС, легких и внутригрудных лимфатических узлов, пневмоцистная пневмония, церебральный токсоплазмоз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар все 34 пациента с криптококковой инфекцией жаловались на сильную головную боль в лобных и височных областях, раздражительность, тошноту, рвоту, головокружение, неустойчивую походку, 3 человека отмечали нарушение зрения (двоение в глазах). На догоспитальном этапе и во время лечения в стационаре (от 18 до 62 дней) сохранялась лихорадка до 38–40 °С с неправильным типом температурной кривой. Большинство больных (19 человек) поступили в стационар в тяжелом состоянии, обусловленном выраженной интоксикацией и общемозговой симптоматикой. Питание пациентов было пониженным, кожные покровы бледные, с выраженным шелушением. Периферические лимфатические узлы увеличены до 1 см, плотные, безболезненные. Отмечались тахикардия (ЧСС – 88–104 в мин), гипотония (от 100/60 до 80/50 мм рт. ст.), одышка (ЧД – 22–38 в мин). У 22 человек (65 %) выявлены менингеальные симптомы, у 11 (32 %) очаговая симптоматика – гемиплегия, нистагм, стробизм, анизокория и одностороннее поражение 7-й пары черепных нервов. В гемограмме обнаружена гипохромная анемия с показателями эритроци-

тов от 2,3 до $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, лейкопения от 1,5 до $3,9 \cdot 10^9$ /л, сдвиг лейкоформулы влево (относительный нейтрофилез), лимфопения от 3 до 7 % и высокая СОЭ (39–66 мм/ч).

Количество CD4-лимфоцитов в крови варьировалось от 1 до 290 клеток/мкл (в среднем 63). Вирусная нагрузка составляла 294–1 893 000 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови.

С диагностической целью 32 пациентам была проведена спинальная пункция. Выявлено резкое повышение давления спинномозговой жидкости (190–450 мм вод. ст.), ликвор прозрачный, цитоз преимущественно лимфоцитарный от 16 до 1664 клеток/мкл, содержание белка повышено (400–1500 мг/л), а глюкозы снижено (0,1–2,5 ммоль/л).

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена 12 больным, выявлены гидроцефалия, арахноидальные изменения ликворокистозного пространства, признаки очагового энцефалита.

Для подтверждения диагноза инвазивного криптококкоза материалом исследования являлась спинномозговая жидкость и кровь пациентов. *C. neoformans* при микроскопии ликвора и (или) крови обнаружено у 17 больных, бактериологически – у 32. В 5 случаях диагноз подтвержден также обнаружением антигена криптококка в спинномозговой жидкости методом латекс-агглютинации, у 2 умерших больных криптококки были обнаружены в трупном материале.

Из наблюдаемых нами 34 пациентов этиотропное лечение было назначено 27. Амфотерицин В в сочетании с флюконазолом в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых 2014 г. получали 19 человек (56 %). Остальным 8 больным назначалась монотерапия амфотерицином В или флюконазолом. Адекватная коррекция внутричерепной гипертензии с помощью инвазивных методик (спинальная пункция) проводилась 18 больным (53 %). Антиретровирусная терапия назна-

чена 19 пациентам, причем 7 из них – на фоне криптококкоза.

Несмотря на проводимую терапию, у 17 человек заболевание продолжало прогрессировать, развилась церебральная кома и наступил летальный исход. Два пациента скончались в первые сутки после поступления в стационар.

При обследовании 28 пациентов с инвазивным кандидозом выявлено, что все больные жаловались на слабость, миалгии, повышение температуры, кашель, одышку. Боли в грудной клетке отмечали 13 человек, головную боль – 7, диспепсические явления – 2. Лихорадка до 38–40°C с неправильным типом температурной кривой наблюдалась у 24 пациентов. В 4 случаях зарегистрирована нормотермия и пониженная температура тела. Эти больные поступили в крайне тяжелом состоянии, заболевание закончилось летальным исходом в первые сутки пребывания в стационаре. Тяжелое состояние зафиксировано у 19 больных, средней тяжести – у 9. Тяжесть была обусловлена выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью и гемодинамическими нарушениями.

Питание большинства пациентов было пониженным, обследованные были истощены (25 человек), кожные покровы бледные, у 3 человек отмечалась желтуха. Геморрагическая сыпь в области дистальных отделов конечностей наблюдалась у трех больных. 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 23 человек была умеренно гиперемирована, отечна, покрыта серовато-желтым творожистым налетом с преимущественной локализацией на языке, внутренней поверхности щек, мягкого неба. У 25 пациентов на коже стоп выражен гиперкератоз, трещины в межпальцевых промежутках, 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.). У 13 человек выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Со стороны легких у 25 пациентов отмечались сухие и влажные хрипы, ослабление дыхания в очаге поражения. Одышка наблюдалась у 22 человек (ЧД 22–42 в мин). Трое больных требовали респираторной поддержки (продленной искусственной вентиляции легких). У всех пациентов выявлено значительное увеличение размеров печени, у 19 больных – спленомегалия. У одной трети пациентов наблюдались менингеальные симптомы, у 2 – очаговые (недостаточность 7-й пары черепных нервов).

Количество CD4-лимфоцитов в крови варьировалось от 3 до 660 клеток/мкл (в среднем 168 кл/мкл). Вирусная нагрузка составляла 16 165–291 037 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови.

В гемограмме у подавляющего большинства больных обнаружены гипохромная анемия, сдвиг лейкоформулы влево, лимфопения и высокая СОЭ. Лейкоцитоз наблюдался у 15 пациентов ($9,0\text{--}34,6 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкопения – у 6 ($1,3\text{--}3,9 \cdot 10^9/\text{л}$). 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 13 пациентов отмечались повышение уровней билирубина (22–139 мкмоль/л), мочевины (8,5–34,6 ммоль/л) и креатинина (до 0,66), у 11 – синдром цитолиза (показатели трансаминаз от 49 до 135 ед.), у 6 – гипергликемия (6,3–20,9 ммоль/л).

С диагностической целью 12 пациентам проведена спинная пункция, менингит установлен в 6 случаях. Выявлено повышение давления спинномозговой жидкости, ликвор прозрачный, плеоцитоз от 12 до 278 клеток/мкл (в среднем 120), смешанный.

При рентгенографии органов дыхания у 20 больных диагностированы пневмония (двусторонняя – в 12 случаях), абсцесс легкого, пневмоторакс, гидроторакс и осумкованный плеврит.

Наблюдались изменения на ЭКГ у 9 пациентов в виде снижения вольтажа зубцов и нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При микологическом исследовании мокроты и мазков из зева у 23 больных выделены грибы рода *Candida spp.*, в 9 случаях *C. albicans* обнаруживались в посевах мочи.

Для подтверждения диагноза инвазивного кандидоза материалом исследования являлась кровь, спинномозговая жидкость, а также образцы трупного материала умерших пациентов. При микологическом исследовании выявление грибов рода *Candida spp.* из крови имело место у 23 человек, из трупного материала – в 5 случаях (4 – из легких, 1 – из селезенки и головного мозга умерших больных). После идентификации микромицетов получены следующие результаты: *C. albicans* – у 18, *C. albicans* + *C. glabrata* – у 4, *C. lusitania*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* – по одному случаю обнаружения. В 2 случаях идентификация грибов не была проведена. В 13 случаях имело место сочетание грибов рода *Candida* и различных бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Str. pyogenes*).

Антимикотическая терапия согласно международным клиническим рекомендациям [1] была назначена 24 пациентам (амфотерицин В получали 3, каспофунгин – 3, флюконазол – 18 человек), при этом своевременной и адекватной она была лишь у 11 больных. Исходы заболевания были различны. В 18 случаях (64 %) удалось добиться положительной динамики. Несмотря на проводимое лечение, 10 пациентов (36 %) умерли от септического шока, полиорганной недостаточности и проявлений ДВС-синдрома.

Анализ результатов исследования позволил выявить клинические особенности тече-

ния инвазивных грибковых инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов.

При криптококкозе ранними симптомами являлись лихорадка, упорная головная боль, головокружение, тошнота и рвота. Следует заметить, что у большинства наблюдаемых нами больных (65 %) имели место менингеальные симптомы, хотя, по литературным данным, они обнаруживаются лишь у 30 % пациентов, страдающих криптококкозом [2, 7]. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась у трети обследованных (преимущественно в виде нарушений со стороны 7-й пары черепных нервов). Поражений со стороны других органов выявлено не было. Одновременно с криптококкозом ЦНС в 12 случаях имело место сочетание с менингоэнцефалитами другой этиологии (туберкулезной, герпетической, токсоплазмозной). Как отечественные, так и зарубежные авторы отмечают, что диссеминированный криптококкоз возникает лишь у 10–20 % больных [1, 7]. Ни у одного из наблюдаемых нами пациентов прижизненно не было обнаружено клинических симптомов поражений кожи и висцеральных органов, характерных для генерализованного патологического процесса. Однако при проведении микологического обследования выявлено наличие *C. neoformans* не только в ликворе, но и в крови у 32 из 34 обследуемых (94 %). Анализ аутопсийного материала показал, что, несмотря на отсутствие клинических данных, выраженные патоморфологические изменения, характерные для криптококкоза, были обнаружены не только в головном мозге, но и в печени, легких, лимфатических узлах, почках, селезенке, поджелудочной железе и кишечнике у всех умерших пациентов [10].

Таким образом, особенностью течения диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов является развитие клинической картины поражения ЦНС при отсутствии признаков нарушения со стороны внутренних органов.

Инвазивный кандидоз у ВИЧ-инфицированных больных протекает в виде острого диссеминированного процесса с формированием полиорганной недостаточности. Основные клинические проявления сходны с таковыми при бактериальном сепсисе: высокая лихорадка, резистентная к антибактериальной терапии, – у 24 больных (85 %), поражение легких с развитием острой дыхательной недостаточности – у 22 (78 %), гепатоспленомегалия – у 19 (68 %), печеночно-почечная недостаточность – у 13 (46 %), инфекционно-токсический шок – у 10 (36 %).

По литературным данным, частыми проявлениями инвазивного кандидоза являются поражения почек (5–20 %), органов зрения (3–10 %), центральной нервной системы (5–15 %) и эндокарда (10–15 %) [2, 7]. У наблюдаемых нами пациентов такой патологии не обнаружено. Следует отметить, что почти у половины обследованных причиной заболевания являлась ассоциация грибов и бактерий.

Таким образом, инвазивные грибковые инфекции у ВИЧ-инфицированных больных характеризуются тяжелым течением с поражением центральной нервной системы, развитием полиорганной недостаточности и высокой летальностью (при криптококкозе – 50 %, кандидозе – 36 %). Клинические проявления криптококкового менингоэнцефалита и инвазивного кандидоза неспецифичны и сходны с признаками заболеваний другой этиологии. Усложняет задачу диагностики оппортунистических микозов и наличие ассоциированной с грибковой бактериальной и вирусной флоры (при криптококкозе она имела место у 35 % больных, а при кандидозе – у 46 %). Вследствие этого антимикотическая терапия была своевременной и адекватной не у всех пациентов (при криптококковой инфекции – в 35 % случаев, при инвазивном кандидозе – у 52 %).

Важнейшим фактором риска возникновения инвазивных грибковых инфекций явился резко выраженный иммунодефицит.

Известно, что функция противогрибковой защиты обеспечивается преимущественно фагоцитами и клеточным звеном иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается снижение количества CD4 Т-лимфоцитов и нарушение способности к фагоцитозу, значительно усиливающие риск заражения грибковыми инфекциями. Заболевания у наблюдаемых нами пациентов возникли в подавляющем большинстве случаев при снижении CD4-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл).

Кроме того, позднее выявление больных с ВИЧ-инфекцией и связанное с этим отсутствие антиретровирусной терапии у 95 % пациентов, частая колонизация грибами рода *Candida spp.* кожи и слизистых оболочек и наличие очагов поверхностного кандидоза (онихомикоз у 25 пациентов, фарингомикоз – у 23, кандидоз мочевыводящих путей – у 9) также способствуют развитию оппортунистических инфекций.

Выводы

1. Оппортунистические инвазивные микозы (криптококкоз, кандидоз) у ВИЧ-инфицированных больных протекают с поражением центральной нервной системы, полиорганной недостаточностью и характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью.

2. Клинические проявления криптококкоза и инвазивного кандидоза неспецифичны и сходны с таковыми при заболеваниях другой этиологии, что приводит к трудностям в их диагностике.

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

4. Для назначения своевременной и адекватной антимикотической терапии диагностика инвазивных грибковых инфекций

у ВИЧ-инфицированных больных при наличии факторов риска должна быть комплексной с включением клинико-инструментального обследования и обязательного микологического исследования крови, ликвора и другого биологического материала.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. М.: Р. Валент 2010; 490.
2. *Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И.* ВИЧ-инфекция. Элиста: Джангар 2006; 224.
3. *Васильева Н. В.* Криптококки и криптококкоз на современном этапе. Проблемы медицинской микологии 2002; 4 (2): 45–46.
4. *Елинов Н. П., Босак И. А.* Прошлое и настоящее *Cryptococcus neoformans (Sanfelice) Vuillemin* (1901) как объекта изучения потенциально грозного патогена для человека. Проблемы медицинской микологии 2006; 8 (2): 47–51.
5. *Караев З. О.* Нозокомиальные микозы: состояние и перспективы решения проблемы. Проблемы медицинской микологии 2007; 9 (3): 21–23.
6. *Кауфман К. А.* Атлас грибковых заболеваний. М.: ГЭОТАР 2010; 240.
7. *Климко Н. Н.* Микозы: диагностика и лечение. М. 2007; 336.
8. *Лесовой В. С., Литницкий А. В.* Микозы центральной нервной системы (обзор). Проблемы медицинской микологии 2008; 10 (1): 3–6.
9. *Рахманова А. Г., Лобзин Ю. В., Степанова Е. В.* Удельный вес микозов в структуре вторичных заболеваний у больных с ВИЧ/СПИДом. Проблемы медицинской микологии 2004; 6 (1): 9–12.
10. *Чарушина И. П., Зотова Н. В.* Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции. Журнал инфектологии 2012; 4 (4): 66–70.
11. *Эсайоглу С., Рекс Дж. Х., Поу Б. де, Беннет Дж. Е., Билл Дж., Крокирт Ф.* Определение оппортунистических инвазивных грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов с опухолевым заболеванием и трансплантатами гемопоэтических стволовых клеток: международное соглашение. Проблемы медицинской микологии 2003; 5 (1): 10–14.

Материал поступил в редакцию 10.11.2014