

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АЙТЕН ДЖАФАР кызы АГАМАЛИЕВА

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРИНЦИПОВ
ДИАГНОСТИКИ МИКОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

3221.01 – Инфекционные болезни

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2015

Диссертационная работа выполнена на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
з.д.н. РФ, профессор

А.Г.РАХМАНОВА

Научный консультант:

доктор наук по медицине,
профессор

Б.А.БАХШИЕВ

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине,
профессор

Н.М.ГУСЕЙНОВА

доктор философии по медицине,
доцент

Т.Г.ЭЙВАЗОВ

Ведущее учреждение: Республиканская противочумная станция имени С.Имамалиева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, отделение эпидемиологии.

Защита диссертации состоится «26» 05 2015 г. в « » ч. на заседании Диссертационного Совета FD.03.014 при Азербайджанском медицинском университете.

Адрес: AZ1022, Баку, ул. Бакиханова, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан « » _____ 2015 года.

Ученый Секретарь

Диссертационного Совета FD.03.014,
доктор философии по медицине,
доцент

Э.Ф.ВАХАБОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Широкое распространение синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), обусловленного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) создает условия для развития оппортунистических инфекций, в том числе, микотических осложнений (МО), которые могут быть причиной смерти больных [Morace G. et al., 1990; Lamagni T.L. et al., 2001; Караев З.О. и соавт., 2000; Рахманова А.Г. и соавт., 2000; Кадырова А. и соавт., 2012]. Ввиду этого, на современном этапе возникает необходимость изучения этиопатогенетических аспектов, совершенствование принципов диагностики, лечения и профилактики МО у больных со СПИДом (возникающим под влиянием ВИЧ).

Согласно данным литературы, несмотря на разнообразие клинических форм микотических осложнений у больных, наиболее частыми возбудителями у них являются грибы рода *Candida*, *Cryptococcus*, а также *Aspergillus* [Denning D.W. et al., 1991; Аравийский Р.А. и соавт., 2004], хотя в эндемических районах могут приобретать значение другие микотические инфекции, такие как гистоплазмоз, кокцидиоидоз, пенициллиоз и т.д. [Rinaldi M.G., 1996].

В этой связи приобретает особо важное значение также сопоставление прижизненных и посмертных проявлений различных форм МО с результатами клинико-лабораторных исследований у больных, что в литературе не нашло достаточного отражения.

Другой существенной задачей является характеристика частоты смертельных исходов микотических осложнений в структуре причин смерти у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД. Полученные данные могут иметь большое значение для разработки алгоритма прижизненной диагностики и назначения своевременной адекватной терапии [Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г. и соавт., 2004].

Цель исследования. Охарактеризовать клинические варианты микотических осложнений у больных с ВИЧ/СПИДом по результатам комплексных клинико-лабораторных исследований для выяснения некоторых аспектов этиопатогенеза, совершенствования принципов диагностики и терапии.

Задачи исследования:

1. Исследовать клинические особенности различных форм вторичных инфекций и кандидоза, а также их лабораторной диагностики у больных с различной степенью СПИДа.

2. Оценить роль лабораторной диагностики Candida-инфекций в сопоставлении с их клиническими проявлениями и количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов, а также вирусной нагрузки.

3. Установить частоту МО у больных с ВИЧ/СПИДом в структуре смертельных исходов заболевания и оценить варианты их течения у больных с другими оппортунистическими инфекциями, включая туберкулез.

4. Оценить значение клинических, лабораторных и лучевых методов диагностики у больных с МО, обусловленными грибами р. *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*.

Научная новизна. Впервые выявлены закономерности развития Candida-инфекции в структуре вторичных, оппортунистических инфекций у больных с иммунодефицитом, наступившим вследствие прогрессирования ВИЧ-инфекции. Подтверждена значимость степени иммунодефицита, определяемого уровнем CD4 Т-лимфоцитов, для развития рецидивирующих и распространенных форм Candida-инфекции.

Установлена лидирующая роль Candida-инфекций как основная форма микотических поражений при ВИЧ/СПИДе. Показано, что Candida-инфекция имеет первостепенное значение при ВИЧ-инфекции и ее прогрессировании, что подтверждается формированием в основном кандидозе слизистых полости рта, орофарингеального, и его диссеминированной формы у больных в стадии СПИДа.

Впервые по данным клинико-морфологических сопоставлений установлена частота развития кандидоза пищевода – СПИД маркерного варианта, показана его роль как кофактора прогрессирования оппортунистических заболеваний у больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез и других.

По результатам прижизненных и посмертных исследований впервые описаны сочетанные формы МО: Candida-инфекции и криптококкоза, Candida-инфекции и аспергиллеза при тяжелом иммунодефиците у больных ВИЧ/СПИДом.

Установлена частота смертельных исходов от сочетанных форм МО – кандидоза пищевода, криптококкового менингоэнцефалита и генерализованного аспергиллеза как СПИД-индикаторных состояний, развитие которых носит управляемый характер, зависящий от совершенствования форм и способов диагностики, адекватной терапии МО и внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии. При этом неизменной остается частота кандидозного эзофагита и ОФК у больных с ВИЧ-инфекции по клиническим данным и результатам аутоп-

сий и гистоморфологических исследований.

Практическое значение работы. Результаты проведенных исследований могут быть использованы в числе улучшения диагностики различных клинических форм *Candida*-инфекций и других МО у больных ВИЧ-инфекцией. Показано, что ОФК могут быть вызван различными видами *Candida spp.*, особенно у больных с тяжелым иммунодефицитом в стадии СПИД. Установлено значение ОФК для ранней диагностики ВИЧ-инфекции, а также показана высокая частота рецидивов и тяжесть его течения при тяжелой форме иммунодефицита.

По данным клинико-морфологических сопоставлений установлена роль кандидозного эзофагита (КЭ) как кофактора прогрессирования других оппортунистических инфекций, явившихся непосредственной причиной смерти больных СПИДом. Наиболее часто КЭ наблюдался у больных с диссеминированной формой МО – кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, а также у больных с генерализованным туберкулезом.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлена ведущая роль грибов р. *Candida* в развитии МО у больных ВИЧ/СПИД инфекцией. Показано, что ОФК, являясь одним из первых клинических проявлений болезни, возникает еще до наступления иммунодефицита у больных ВИЧ/СПИД инфекцией, тем самым прогнозируя появление иммунной регрессии. Тяжесть и распространенность ОФК и частота его рецидивов отражала степень СПИД, определяемого по уровню CD4 Т-лимфоцитов, основному маркеру иммунологических категорий по международной классификации ВИЧ-инфекции. На стадии 3-4 по классификации ВОЗ и 3-ей иммунологической категории по CDC орофарингеальный кандидоз выявлялся в 90-100% случаев у больных, не получавших антиретровирусную терапию.

2. Показано, что наиболее часто возбудителем *Candida*-инфекции у больных ВИЧ/СПИД инфекцией является *C.albicans* и реже другие виды грибов: *C.glabrata*, *C.dubliensis*, *C.kefyr*, *C.krusei*. Сочетание различных видов грибов р. *Candida* было отмечено на прогрессирующих стадиях ВИЧ-инфекции и преимущественно в стадии СПИДа.

3. У больных, заразившихся ВИЧ при внутривенном введении наркотических средств и в дальнейшем являющихся активными потребителями наркотиков, ОФК наблюдался у большинства обследованных. При микробиологическом исследовании патологических материалов из ротовой полости были выявлены не только грибы р. *Candida*, но и бактериальная флора, что затрудняло лечение и способствовало прогрессированию заболевания. У 1/3 наркопотребителей с

ВИЧ/СПИДом отмечена Candida-инфекция эзофагуса с поражением толстого кишечника и других органов.

4. Установлено, что алгоритм диагностики сочетанных и генерализованных форм Candida-инфекцией и других МО, таких как криптококкоз и аспергиллез, включал микроскопия окрашенных мазков, приготовленных из патологического материала и культуральный метод выделения и идентификации возбудителя из мокроты, крови и ликвора, а также определение специфических антигенов. Немаловажное значение имела также лучевая диагностика больных с МО. Благодаря использованию стандартной рентгенографии, КТ и МРТ органов грудной клетки и головного мозга выявлялись характерные патологические признаки, позволяющие устанавливать диагноз генерализованных форм МО. При этом МРТ головного мозга выявляло увеличение объема желудочков, повышенного внутричерепного давления и появление множественных гиперинтенсивных очагов.

Внедрение результатов работы. Результаты работы используются в работе Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург, Россия); в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии АМУ, кафедры инфекционных заболеваний и эпидемиологии с курсом ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

Апробация работы. Основные положения диссертации обсуждены на заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии АМУ (04.06.2014) и научном семинаре Апробационной комиссии Диссертационного Совета FD.03.014 при АМУ (18.03.2015), доложены на городских (Санкт-Петербург) семинарах, конференциях, Республиканском съезде иммунологов (г.Баку).

Опубликованные работы. По результатам работы опубликовано 12 научных работ (из них 10 статей).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, четырех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 55 работ из стран СНГ и 76 источников из других иностранных стран, текст иллюстрирован 15 таблицами и 17 рисунками, в том числе рентгенограммами и данными компьютерной томографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было выполнено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина (Санкт-Петербург, Россия). Для решения поставленных задач было обследовано 137 больных с диагнозом ВИЧ-инфекция, находившихся на лечении в данном стационаре в 2009-2011 году, в том числе в исследование были включены 88 пациентов, умерших в течение этого периода вследствие ВИЧ/СПИД. Средний возраст больных составил от 18 до 58 лет ($25,4 \pm 5,2$ года). Гомосексуалисты среди больных составили 10,2% (14 из 137), инъекционные наркоманы – 51,1% (70 из 137). Среди пациентов у 2 имелись предположения об инфицировании в медицинских учреждениях (гемотрансфузии по медицинским показаниям), у 37 выявлены гетеросексуальные контакты. Время от момента инфицирования до выявления больных колебалось от 3 месяцев до 4 лет (в среднем, $21 \pm 4,4$ месяцев). У 14 больных путь передачи ВИЧ-инфекции и сроки заражения установить не удалось. У ряда пациентов были отмечены несколько возможных путей инфицирования ВИЧ (употребление инъекционных наркотиков + гетеро/гомосексуальный контакт с больным ВИЧ-инфекцией). Антиретровирусную терапию получали 42 (30,6%) пациента из 137. Следует отметить, что наркопотребители нередко не соблюдали предписанные рекомендации.

Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции анализировалось согласно классификации CDC 2008 года.

Стадии A1-A3 были определены у 10 больных (по классификации ВОЗ II – IV), B2-B3 (III-IV стадии по ВОЗ) – 70 больных и стадии C2-C3 – 57 больных (IV стадия по классификации ВОЗ). Результаты аутопсии изучены у 88 больных, умерших за период 2008-2010 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П.Боткина.

На каждой из стадий ВИЧ-инфекции у больных изучены особенности поражения кожи и слизистых оболочек. Диагноз МО был верифицирован результатами микологических исследований различных биосубстратов – спинномозговой жидкости, крови, слизи ротовой полости, промывных вод бронхов, материалов взятых из пищевода, а также мочи, кала, аутопсийного материала, которые выполнялись в лаборатории Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина. Наряду с этим, у 88 больных, умерших от ВИЧ/СПИД были изучены особенности МО по результатам аутопсии и клинико-морфологических сопоставлений. С этой целью были проведены гистологические исследования стандартными методами (окраска мазков гематоксилин-

эозином). При необходимости материалы доставляли в лабораторию Научно-исследовательского Института Медицинской Микологии им. Н.П.Кашкина (Санкт-Петербург) по специальным договорам.

Инструментальные методы диагностики включали стандартные рентгенологические обследования грудной клетки и желудочно-кишечного тракта. Эти исследования были проведены у всех больных. Компьютерная томограмма грудной клетки проводилась у 36 больных, МРТ головного мозга – у 30 больных; КТ и МРТ головного мозга проводились в специализированных клиниках по договорам больницы.

Данные исследований подвергали статистической обработке по компьютерной программе STATISTICA (версия 5.11). Были использованы методы расчета средней арифметической величины, вычисление критерия χ^2 -Пирсона для выяснения наличия достоверной связи между несколькими статистическими совокупностями, а также расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена [Реброва О.Ю., 2002]. Статистически достоверными считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинико-лабораторные данные МО у больных ВИЧ-инфекцией. В ходе обследования больных было установлено, что МО являлись составной частью клинических проявлений ВИЧ-инфекции и не были ассоциированы микотическими поражениями у больных, включавших рецидивирующий простой герпес, герпес Зостер, цитомегаловирусную инфекцию, пневмоцистоз, туберкулез, саркому Капоши, бактериальные и паразитарные инфекции. Лишь у 17 (12,4%) больных из 137 не были подтверждены наличия МО.

У больных с ВИЧ-инфекцией МО были выявлены в следующих клинических формах: кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки – у 66 больных, кандидоз пищевода – у 18, кандидоз кишечника – у 3, кандидоз кожи – у 10, кандидозный вульвовагинит – у 6, кандидоз гортани – у 1, кандидоз трахеи – у 1 больного, кандидоз легких – у 4, кандидозный менингит – у 1, диссеминированный кандидоз – у 3, криптококковый менингит/менингоэнцефалит – у 6, криптококсемия – у 4, диссеминированный криптококкоз – у 3, криптококкоз легких – у 4, аспергиллез – у 4 (аспергиллез легких – 2, инвазивный аспергиллез – 2) больных. При этом МО на стадии А были выявлены у 15,1% больных, на стадии В1 – у 77,8%, на стадии В3 – у 100% (по

классификации ВОЗ – III и IV стадии), на стадии C2-C3 – у 94,4% больных (IV стадия по ВОЗ). При уровне $CD4 > 500/\text{мкл}$ частота МО составила 55,6%, при $500/\text{мкл} > CD4 > 200/\text{мкл}$ – 85%, при $CD4 < 200/\text{мкл}$ – 94,7%. Следовательно, прогрессирование ВИЧ-инфекции сопровождалось увеличением числа больных, пораженных грибами (коэффициент ранговой корреляции $r=0,99$; $p<0,001$).

На начальных стадиях ВИЧ-инфекции МО у больных носили характер поверхностной патологии, т.е. в патологический процесс были вовлечены кожа, слизистые оболочки ротовой полости, вульвы и влагалища. На более продвинутых стадиях микотическое поражение захватывало слизистые внутренних органов (пищевод, гортань, трахея). На стадии СПИДа МО приобретали диссеминированный характер, поражая паренхиматозные органы, головной мозг и т.д. Анализ динамики частоты различных микозов в процессе нарастания иммунодефицита показал, что к числу микозов нарастающей частоты относятся кандидоз слизистых ротовой полости и глотки, кандидоз кожи, висцеральный кандидоз и криптококкоз.

2. Осложнения, вызванные грибами *Candida* spp. у больных ВИЧ-инфекцией. Частота различных вариантов МО у исследуемых больных составила 114 из 137. Наиболее частой локализацией *Candida*-инфекции при этом была слизистая ротовой полости и глотки (66 больных). При этом *Candida*-инфекции на слизистой оболочке полости рта локализовались: в области щек – в 21,0% случаев, на твердом и мягком небе – 2,0%, на спинке языка – 70,0%, в уголках рта – 7,0% случаев. По результатам анализа микроскопии мазков у больных были обнаружены в поле зрения псевдомицелий, почкующиеся дрожжевые клетки в большом количестве. У всех больных ВИЧ-инфекцией на среде Сабуро отмечался рост грибов *Candida*. При этом выявлен у больных *C.albicans* – 37%, *C.glabrata* – 13%, *C.dubliensis* – 10%, *C.kefyr* – 7% и в единичных случаях – *C.krusei* и *C.pelliculosa* по 3% каждый; у 27% больных – сочетание различных видов *Candida*.

Обращает также на себя внимание то, что у больных в клинической стадии В была в основном зарегистрирована моноинфекция, вызванной *C.albicans*, в стадии С-моноинфекция, обусловленной другими видами *Candida* (*C.glabrata*, *C.dubliensis*, *C.kefyr*, *C.pelliculosa*), т.е. неподдающихся стандартной противогрибковой терапии или ассоциации с преобладанием *C.albicans* и *C.dubliensis*, *C.albicans* и *C.kefyr*, *C.dubliensis* и *C.glabrata*, *C.albicans* и *C.pelliculosa*, *C.albicans* и *C.glabrata*. Различие в частоте выявленных видов грибов в стадиях В и

С был статистически достоверным ($p < 0,05$).

Средний уровень CD4-клеток в крови у больных ОФК составил 411/мкл (колебания 48-840/мкл), у больных кандидозом кожи и пищевода количество CD4-клеток равнялось 398/мкл (колебания 53-840/мкл); у больных кандидозом гортани и трахеи – 310,5/мкл (ранжирование 92-529/мкл); при кандидозе легких – 203,4/мкл (123-271/мкл), кандидозном менингите – 237/мкл, диссеминированном кандидозе – 244/мкл, (165-414/мкл), при кандидозном вульвовагините – 622/мкл (48 и 900/мкл).

Клинико-морфологические данные *Candida*-инфекции были сопоставлены с показателями CD4-лимфоцитов. При количестве CD4-клеток от 200 до 300/мкл были выявлены сочетанные формы кандидоза с преобладанием псевдомембранозной формы – у 26,0% больных, гиперпластической – у 8,0%, атрофической формы – у 21,0% больных. При уровне CD4-клеток менее 200 клеток/мкл у 26,0% пациентов наблюдали также признаки сочетанных форм кандидоза.

Численность различных не-*C.albicans* видов (*C.kefyr* и *C.glabrata*) варьировала от 500 до 1 000 КОЕ/мл, а *C.dubliensis* и *C.pelliculosa* от 5.000 до 10 000 КОЕ/мл. Количество колоний *C.albicans* колебалось от 10^4 КОЕ/мл до 10^5 КОЕ/мл.

Большинство больных ОФК локальных жалоб не предъявляло. Только 4 человека отмечали боль в горле. ОФК проявлялся гиперемизированной слизистой (49%), налетами на слизистых (22%), точечными кровоизлияниями (4%), эрозиями (9%), энантемами (8%), инъецированностью слизистых (7%), обложенностью языка (59%), сглаженностью сосочков языка (4%), географическим языком (2%), отечностью языка (3%), заедами в уголках рта (14%), лейкоплакией (1%). У 92,3% больных признаки кандидоза слизистых оболочек рта и глотки обнаруживались в нескольких местах одновременно. 4 больные из 18 с кандидозом пищевода характерных жалоб не предъявляли, и поражение пищевода было выявлено у них по результатам эндоскопического исследования. У остальных 14 больных имелись субъективные ощущения, связанные с эзофагитом: боли за грудиной (7/14), затрудненное прохождение пищи по пищеводу (5/14), неприятные ощущения за грудиной (1/14), чувство жжения (2/14). У 3 больных, кроме того, была тошнота, у 1 пациента отсутствие аппетита.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия была выполнена 11 больным. У 7 из них был выявлен катаральный эзофагит, у 2 – катарально-эрозивный эзофагит и еще у 2 – катарально-язвенный эзофагит. На слизистой обнаруживались белые налеты различной степени выра-

женности – от точечных наложений до массивных. Рентгеноконтрастное исследование пищевода отклонений от нормы не выявило.

Кандидоз гортани и трахеи характеризовался наличием умеренного кашля со слизистой мокротой (у 1 пациента), осиплостью голоса (у 1). При эндоскопическом исследовании были определены визуальные признаки кандидоза – отечная гиперемизованная слизистая с точечными, легко снимающимися, беловатыми наложениями. Во всех случаях кандидоза легких были конкурирующие или фоновые пневмопатии: активный туберкулез легких (2), криптококкоз легких (1), лимфоидная интерстициальная пневмония (1), посттуберкулезный пневмосклероз (1), пневмоцистоз (1). Состояние всех больных оценивалось как крайне тяжелое. В клинической картине доминировали признаки интоксикации, истощения, наблюдалось повышение температуры до фебрильной, кашель умеренный, со слизистой или слизисто-гноющей мокротой. Над зоной поражения выслушивались сухие и влажные хрипы. У двух больных в мокроте и в промывных водах бронхов был обнаружен псевдомикелий гриба, а в посевах – рост *C.albicans*. Рентгенологическая картина отличалась разнообразием; от диффузного мелкоочагового поражения до отграниченного инфильтрата. Отличить, какие из рентгенологических проявлений были обусловлены кандидозом, а какие – пневмопатиями с другой этиологией не представлялось возможным даже при ретроспективном анализе.

Диссеминированный кандидоз у всех больных (3 (6,4%) больных) развился на фоне уже установленного диагноза СПИДа. Абсолютное количество нейтрофилов равнялось 1845/мкл-3150/мкл, т.е. частота нейтропении составила 1/3. Возбудителем кандидоза во всех случаях была *C.albicans*. Гриб выделили из слизи ротовой полости (3/3), мочи (2/3), кала (3/3), мокроты (2/3), печени, легких, мышц (1/3).

Анализ величины титров антител к *C.albicans* в сыворотке крови был проведен в трех группах больных. Первую группу составили больные ВИЧ-инфекцией с сопутствующим кандидозом, вторую группу – больные ВИЧ-инфекцией-кандидоносители, третью группу – больные ВИЧ-инфекцией без кандидоза и кандидоносительства. Средние показатели титров в реакции торможения непрямой гемагглютинации (РТНГА) по группам оказались следующими: $6,72 \pm 0,37$, $5,12 \pm 0,42$, $4,00 \pm 0,29$ (норма до 4,00). При этом зарегистрировано 9 истинно положительных результатов и 3 ложноотрицательных: чувствительность метода – 92,6%, специфичность – 41,6%. Средние показатели титров в ИФА в трех группах составили 1:714, 1:300, 1:340 соответственно (норма до 1:400). Среди больных кандидозом титры анти-

тел выше 1:400 выявлены у 42%; чувствительность метода – 22,2%, специфичность – 87,5%. Эффективность диагностики кандидоза с помощью РНГА составила 76,9%, с помощью ИФА – 42,3%, с помощью РТНГА – 76%. Титр антигена *Candida albicans* был повышен у 14% больных кандидозом. Таким образом, серологической диагностики кандидоза путем определения титров антител в сыворотке крови к *C.albicans* в РНГА, в ИФА. в РТНГА, а также количество антигена *C.albicans* в сыворотке крови оказался недостаточно эффективным.

Эффективность лечения орофарингеального кандидоза нистатином, леворином составила 20/28, кетоконазолом – 24/27, флюконазолом – 15/15, итраконазолом – 6/8. Применение антифунгальных кремов при кандидозе кожи привело к излечению у 4/7, при лечении амфотерицином Б – у 1/1, кетоконазолом – у 2/8, флюконазолом – у 7/8, итраконазолом – у 2/3 больных.

3. Общая характеристика смертельных исходов больных ВИЧ/СПИДом. Смертность от ВИЧ-инфекции со времени широкого внедрения антиретровирусной терапии (АРВТ) и проведения эффективного лечения для профилактики оппортунистических инфекций значительно снизилась. Вместе с тем, в настоящее время отмечаются высокие показатели смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получавших АРВТ, или тех больных, кому она была назначена при уровне CD4 клеток ниже 200/мкл.

Нами проведено изучение роли кандидоза и других МО в структуре причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания, с учетом социального статуса больных, умерших в многопрофильных стационарах города (таблица). Для исследования были использованы истории болезни пациентов, госпитализированных в КИБ им. С.П.Боткина, которая работает режиме больницы «скорой помощи».

Все умершие ВИЧ-позитивные в соответствии с принятой терминологией были разделены на две группы. Первую группу больных составили умершие от ВИЧ-инфекции как основного заболевания (это были, преимущественно, больные СПИДом в стадии С, имеющие СПИД-индикаторные заболевания). Вторая группа включала больных, имеющих ВИЧ-позитивный статус и умерших от различных сопутствующих заболеваний, таких как хронический вирусный гепатит в стадии цирроза, сепсис, тромбоэндокардиты, другие бактериальные осложнения, сифилис, дизентерия, передозировка наркотиков и другие состояния.

Таблица

Основной диагноз у умерших больных ВИЧ/СПИД в 2008-2010 гг.

Основной диагноз / год	2008	2009	2010
Генерализованный туберкулез	42	73	86
Пневмоцистная пневмония	9	7	7
Криптококкоз	7	2	4
Токсоплазмоз головного мозга	5	4	4
Генерализованный кандидоз	3	8	5
Лимфома головного мозга или лимфома Беркитта	7	4	5
ЦМВ инфекция	4	2	2
Генерализованная герпесвирусная инфекция, герпетический менингит, энцефалит	1	3	2
Лимфогранулематоз	4	2	2
Саркома Капоши	1	0	1

Уровень CD4-лимфоцитов у подавляющего большинства умерших больных (70%) составлял от 50 до 350 кл/мкл независимо от распределения их в ту или иную группу, что дает основание рассматривать больных и с основным, и с сопутствующим заболеванием как больных с тяжелой ВИЧ-инфекцией. Наиболее наглядной правомерность такого подхода была у ВИЧ-инфицированных с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом, умерших в стадии цирроза, а также у ВИЧ-инфицированных наркопотребителей с бактериальными осложнениями, сепсисом и тромбоэмбокардитами.

У 30% больных, причисленных к группе сопутствующих заболеваний, наблюдался ОФК, герпес, а в ряде случаев кандидозный эзофагит. Это также дает основание рассматривать их как больных с ВИЧ/СПИД, несмотря на указание в историях болезни ВИЧ-инфекции как сопутствующего заболевания.

В числе умерших преобладали лица мужского пола. Это отражало общую ситуацию по распределению больных по полу. Возраст умерших больных как в группе ВИЧ-основной, так и ВИЧ-сопутствующий диагноз составил, преимущественно, 20-40 лет. Эта тенденция сохранялась как в 2008, так и в 2010-х годах. Следовательно, среди умерших больных подавляющую часть составляли мужчины трудоспособного возраста.

4. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза и аспергиллеза и их роль в структуре причин смерти ВИЧ-инфицированных больных. По данным ранее проведенных исследований, в Санкт-Петербурге частота криптококкоза варьирует от 0,6% до 2% среди МО и вторичных заболеваний. Согласно нашим данным было установлено, что частота выявления криптококковой инфекции на стадии С2 была равна 20%, на стадии С3 – 33,3%.

Криптококковый менингоэнцефалит был выявлен у 6 пациентов из числа исследуемых нами больных ВИЧ-инфекцией. Результаты общеклинического исследования спинномозговой жидкости данной группы больных не имели характерных изменений. У всех больных она была прозрачная, цитоз находился в пределах от $11 \times 10^6/\text{л}$ до $16 \times 10^6/\text{л}$ и носил, преимущественно, лимфоцитарный характер. Содержание белка превышало норму у половины больных, однако было не выше 0,66 г/л, а содержание сахара было повышенным у всех (5/5). Диагноз криптококкового менингита основывался на данных микологического исследования: микроскопия и культуральная диагностика ликвора имели положительные результаты у 5 больных. Компьютерная томография головы у больных криптококковым менингитом была неинформативной.

Криптококковый менингит, по данным МРТ головного мозга, характеризовал формирование множественных очагов в диаметре до 0,6 см линейной и округлой формы, локализовавшимися в перивентрикулярных отделах белого вещества. У других больных при выполнении КТ была выявлена наружная и внутренняя гидроцефалия. Особенности МРТ-картины у больных с микотическим поражением головного мозга и мозговых оболочек свидетельствуют о необходимости раннего проведения КТ или МРТ исследования у больных с соответствующей клинической картиной для определения тактики лечения.

Аспергиллез был выявлен у 6 больных ВИЧ-инфекцией. Для диагностики заболевания использовали КТ органов грудной клетки (рисунк), а также микологическое исследование материала бронхоальвеолярного лаважа или мокроты.

При анализе клинико-морфологической картины у 2 пациентов были обнаружены аспергилломы, инвазивный аспергиллез был диагностирован в 4 случаях. У обоих пациентов с аспергилломами в анамнезе имелись указания на перенесенное бронхолегочное заболевание (у одного больного – бактериальный абсцесс верхней доли правого легкого, у другого – туберкулез органов дыхания с формированием полостей в верхней доле слева). Диагноз у этих больных был установлен

на основании характерной рентгенологической картины и по результатам серологического исследования.

Инвазивный аспергиллез во всех случаях протекал по типу развития трахеобронхита и обструктивного бронхита с различной глубиной инвазии слизистой (определялось по данным фибробронхоскопии). Клиническая картина включала следующие симптомы: лихорадка, одышка, кашель, боль в груди, кровохарканье, наличие высыпаний. Всем больным первым этапом была выполнена рентгенография органов дыхания, которая выявила наличие толстостенных каверн в верх-

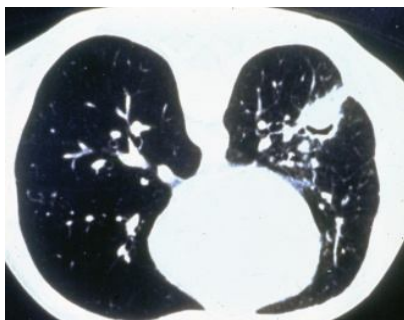


Рисунок. Томограмма органов грудной клетки

них долях правого или левого легких. У 1 из пациентов каверны не визуализировались, еще у 1 области распада легочной паренхимы выявлялись в нижних долях обоих легких, что было в последующем подтверждено при КТ органов грудной клетки (выполнена всем пациентам с инвазивным аспергиллезом).

У больного, предъявлявшего жалобы на кровохарканье, был диагностирован псевдомембранозный трахеобронхит с вовлечением мелких сосудов. Ни у одного больного из больных не было выявлено признаков наличия внелегочного аспергиллеза.

У больных аспергиллезом на томограммах и рентгенограммах грудной клетки выявлялась очаговая инфильтрация места сливного характера и участки распада, дорожка инфильтративная к расширенному корню легкого. Эти данные требовали дифференциальной диагностики с туберкулезом. Рентгенологические изменения, в совокупности со специфическими серологическими изменениями, позволяли подтверждать диагноз заболевания и своевременно назначить специфическую терапию.

Необходимо отметить, что у всех больных при наличии криптококкоза или аспергиллеза, равно как и других микозов, мы обнаружили кандидоз, который может рассматриваться как предвестник выявления других микозов, а также приобретать генерализованное течение, являясь кофактором прогрессирования других оппортунистических инфекций, наблюдающихся у больных СПИДом.

Таким образом, результаты проведенных сопоставлений клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также материалов посмертных исследований, в том числе патогистологических и микологических, свидетельствуют о широкой распространенности Candida-инфекции у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД. У большинства больных был выявлен ОФК, в ряде случаев – кандидоз пищевода и других отделов желудочно-кишечного тракта. При этом диагноз кандидозного эзофагита при жизни устанавливался лишь в единичных случаях и являлся кофактором прогрессирования других оппортунистических инфекций, играя, таким образом, решающую роль в ускорении смертельного исхода. Эти данные следует принимать во внимание при лечении больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа. Так, мы рекомендуем в случае наличия оппортунистических инфекций на фоне тяжелого иммунодефицита назначать терапию кандидоза практически всем больным, используя наиболее активные препараты в соответствии с клинической формой заболевания.

Криптококкоз и аспергиллез – сравнительно редкие проявления стадии ВИЧ-инфекции, которые наблюдаются лишь у больных в стадии СПИДа. Их своевременная диагностика с использованием комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования имеет принципиальное значение для благоприятного исхода заболевания, в особенности у тех больных, у которых, наряду с лечением микозов, используется высокоактивная антиретровирусная терапия.

ВЫВОДЫ

1. Развитие иммунодефицита определило появление рецидивирующего кандидоза и других МО у больных с различными стадиями ВИЧ/СПИДа. При этом установлено, что лидирующим микозом является ОФК, наличие которого определяется у большинства больных ВИЧ-инфекцией в начале заболевания, предшествуя снижению уровня CD4 лимфоцитов. Степень выраженности и частота рецидивов ОФК находилась в зависимо-

сти от уровня иммунодефицита.

2. По данным лабораторных исследований наиболее частыми этиологическими агентами *Candida*-инфекции были: *C.albicans* – 37%, *C.glabrata* – 13%, *C.dubliensis* – 10%, *C.kefyr* – 7% и в единичных случаях – *C.krusei* и *C.pelliculosa* по 3% каждый. У 27% больных отмечено сочетание различных видов *Candida* spp. Ассоциация различных видов *Candida* spp., трудно поддающихся стандартной антимикотической терапии, наблюдалась у больных с выраженным иммунодефицитом, главным образом, в стадии СПИДа.
3. У всех обследованных наркопотребителей с ВИЧ/СПИДом наблюдался ОФК, наряду с этим у 1/3 больных отмечен кандидозный эзофагит с одновременным поражением кишечника. У этой группы пациентов при исследовании соскобов из ротовой полости, слюны и кишечника, наряду с *C.albicans*, выделялась различная бактериальная микрофлора, что способствовало развитию особо тяжелых кандидо-бактериальных поражений ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.
4. В структуре причин смерти, по данным инфекционной больницы, работающей в режиме скорой помощи, отмечено, что наиболее частой причиной смерти был генерализованный туберкулез (56%), в то время как диссеминированные микотические осложнения – системный кандидоз и криптококкоз – отмечались в 3-5% случаев. Сопоставляя эти данные с результатами аутопсий в предшествующие годы, следует отметить, что в числе причин смерти 2000-2004 году диссеминированные МО наблюдались чаще – в 12-14% случаев. Существенное снижение числа больных с МО связано с улучшением качества диагностики и лечения их, а также внедрением АРВТ. Вместе с тем, частота кандидозного эзофагита сохранялась приблизительно на одном уровне и составляла 41,9%.
5. Кандидозный эзофагит отмечался с большой частотой при гистоморфологических исследованиях у умерших больных, нередко в сочетании с другими возбудителями. Наиболее часто, у 2/3 умерших пациентов, он был отмечен при генерализованном туберкулезе.
6. В диагностике генерализованных форм микотических осложнений важное значение имели микробиологические и микологические исследования крови и ликвора. Существенно отметить экспресс-диагностику кандидоза и криптококкового ме-

нингоэнцефалита, что имело большое значение для своевременного назначения этиотропной терапии. При диагностике генерализованных МО особое значение имели лучевые методы диагностики, которые позволяли уточнить степень и характер поражения легких и головного мозга, что позволяло выявлять специфическую патологию, характерную для кандидоза, криптококкоза, а также аспергиллеза и проводить этиотропную терапию одновременно или последовательно с назначением высокоактивной АРВТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении ОФК рекомендуется проводить микроскопическое и культуральное исследование соскобов со слизистой полости рта и слюны, мокроты для уточнения видов грибов и наличия другой дополнительной микрофлоры, что важно учитывать для прогноза заболевания и назначения адекватной терапии.
2. Выявление у 1/3 умерших от ВИЧ/СПИД кандидозного эзофагита является основанием для рекомендации осуществлять его прижизненную лабораторную диагностику (идентификацию) большинству пациентов.
3. Рекомендуется активное привлечение к обследованию наркопотребителей для своевременного лабораторного и инструментального выявления МО и их лечения.
4. В связи с необходимостью ранней диагностики кандидоза и других МО у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа рекомендуется использование экспресс-методов: микроскопии соскобов со слизистой ротовой полости, микроскопии окрашенных мазков мокроты, ликвора и других патологических материалов, а также культуральных и серологических исследований. При комплексном обследовании больных СПИДом целесообразно проводить рентгенологическое обследование органов грудной клетки и МРТ головного мозга, позволяющие выявить специфические, характерные для МО патологические изменения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика ВИЧ-инфекции за последние 10 лет в Азербайджане // Альманах «Инфекционные болезни – 2009» (под общей редакцией А.Г.Рахмановой, А.А.Яковлева). Санкт-Петербург: ВВМ, 2009, с.11-15.
2. Кандидозы при ВИЧ/СПИДе // Альманах «Инфекционные болезни – 2009» (под общей редакцией А.Г.Рахмановой, А.А.Яковлева). Санкт-Петербург: ВВМ, 2009, с.103-110 (соавт.: З.О.Караев, З.М.Омарова).
3. Анализ причин смертельных исходов у больных хроническим гепатитом при ВИЧ-инфекции / Материалы научно-практической конференции III Виноградовские чтения «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – приверженность больных к лечению и фармакорезистентность ВИЧ». Санкт-Петербург. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2011, т. 3, №3, с.110 (соавт.: М.И.Дмитриева, Н.В.Андреева, А.Г.Рахманова).
4. Инвазивный аспергиллез у ВИЧ-инфицированных больных / Материалы IV национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации, Баку, 2012, с. 36-37.
5. Кандидоз у больных ВИЧ-инфекцией (по материалам КИБ им. С.П.Боткина) // Альманах «Инфекционные болезни – 2012» (под общей редакцией А.Г.Рахмановой, А.А.Яковлева). Санкт-Петербург: НИИХ СПбГУ, 2012, с.48-52 (соавт.: А.А.Козлов, А.Н.Виноградова, П.В.Козлова, Н.В.Андреева).
6. Кандидоз и другие вторичные заболевания у больных умерших в 2011 году с ко-инфекцией ВИЧ/ Туберкулез (по материалам КИБ им. С.П.Боткина) // Альманах «Инфекционные болезни – 2012» (под общей редакцией А.Г.Рахмановой, А.А. Яковлева). Санкт-Петербург: НИИХ СПбГУ, 2012, с.320-326 (соавт.: А.А.Яковлев, А.А.Козлов, Е.А.Малашенков, Ю.А.Власова).
7. Кандидоз и другие поражения слизистой рта у ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста // Современные достижения азербайджанской медицины, Баку, 2012, №1, с.81-85 (соавт.: А.Г.Рахманова, А.Н.Виногра-

- дова).
8. Особенности течения кандидоза у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях, Санкт-Петербург, 2012, №3, с. 51-54 (соавт.: А.Г.Рахманова, А.А.Козлов).
 9. İnsanın immun çatışmazlığı virusu ilə yoluxmuş xəstələrdə mikotik ağırlaşmalar //Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2013, №4, с.17-21.
 10. Возможности лучевой диагностики редких микозов у больных с ВИЧ-инфекцией // Sağlamlıq, Bakı, 2013, №4, s. 187-192 (соавт.: Б.А.Бахшиев, Г.И.Алиева).
 11. Кандида-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных // Sağlamlıq, Bakı, 2014, №5, с.170-175.
 12. Кандидоз у больных с ВИЧ/СПИДом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2014, т.6, №4, с.92-100 (соавт.: А.Г.Рахманова, А.Б.Бубочкин, А.Н.Виноградова, М.И.Дмитриева).

AYTƏN CƏFƏR qızı AĞAMALIYEVA
İİV İNFEKSİYASI ZAMANI MİKOTİK AĞIRLAŞMALARIN
ETİOPATOGENEZİ VƏ DİAQNOSTİK PRİNSİPLƏRİNİN
BƏZİ ASPEKTLƏRİ
XÜLASƏ

Son illərdə bütün dünyada əhalinin müxtəlif qrupları arasında İİV/QİÇS-in və bununla əlaqədar mikotik ağırlaşmaların geniş yayılması, xəstələr arasında ölüm göstəricilərinin yüksək olması bu problemin vacib olduğunu bir daha göstərir. Şübhəsiz mövcud olan ədəbiyyatda bu problem ilə əlaqəli çox saylı klinik və laborator axtarışlar aparılmışdır, lakin onların nəticələri çox hallarda ziddiyyətli.

Tədqiqat işində 2008-2010-cu illərdə İİV/QİÇS-infeksiyalı 18-58 yaşlarında (orta yaş $25,4 \pm 5,2$ il) olan 137 xəstədə, həmçinin bu xəstəlikdən ölmüş 88 şəxsin meyit materiallarında kompleks klinik-laborator, instrumental və histoloji metodlarla aparılmış araşdırmaların nəticələri təqdim edilmişdir.

İlk növbədə xəstələrin 14-nün (10,2%) homoseksual, 70-nin (51,1%) – narkoman, 37-nin (17,1%) – heteroseksual olduqları müəyyən edilmişdir. 24 kəskin İİV-infeksiyası ilə yoluxma yolu və vaxtı təyin olunmamışdır. CDC (1996) və ÜST (2006) təsnifatlarına əsasən müvafiq olaraq 10 xəstənin A1-A3 və II-IV mərhələlərə, 72 xəstənin B2-B3 və III-IV və 55 xəstənin C2-C3 və IV mərhələlərə uyğun olduğu aşkar edilmişdir. MF, $CD4 > 500/\text{mkl}$ – 55,6% xəstədə, $CD4 < 500/\text{mkl}$, $> 200/\text{mkl}$ – 85% xəstədə, $CD4 < 200/\text{mkl}$ – 94,7% xəstələrdə aşkar edilmişdir.

Tədqiqatlar nəticəsində 66 xəstədə ağız boşluğu selikli qişalarının və udlağın, 18-də yemək borusunun, 10-da dərinin, 6-da uşaqlıq yolunun kandidozu müəyyən edilmişdir. Instrumental metodlar – döş qəfəsinin rentgenoqrafiyası, baş beyinin KT və MRT vasitəsilə sistem xarakterli kriptokokkoz 6 xəstədə, ağciyərin aspergillomasi – 2, invaziv aspergilloz 2 xəstədə aşkar edilmişdir. Bütövlükdə MF İİV/QİÇS infeksiyalı xəstələrin 114-də təsdiq edilmişdir. MF xəstələrin 27%-də Candida cinsli mikroorqanizmlərin müxtəlif assosiasiyaları aşkar edilmişdir.

Müalicə məqsədilə MF-nin bütün klinik formalarında antimikotiklərdən başlıca olaraq itraconazol, ketokonazol və flükonazol daha effektiv olmuşdur. ARVT 42 (30,6%) xəstədə istifadə edilmişdir.

AYTAN JAFAR AGAMALIYEVA
SOME ASPECTS OF ETIOPATHOGENECITY AND PRINCIPLES
OF DIAGNOSTICS MYCOTIK COMPLICATIONS
IN HIV-INFECTION

SUMMARY

During last years the wide occurrence of HIV/AIDS among different group peoples over the world and therefore the increase of mycotik complications? Herewith high lethality of patients demonstrate about actuality of this problem. To this problem in literature were devoted numerous both clinical and laboratory investigations, however their results are controversial.

Represented study was carrying out in 2008-2010 years in total of 137 patients (in age 18-58 years old) with HIV/AIDS associated infections using by clinical-instrumental, microbiological, mycological, immunological methods of investigation. In addition, were studied the pathological materials of 88 patients, deeded HIV/AIDS associated infections. Among patients 14 (10,2%) were homosexual, 70 (51,1%) – narcoman, 37 (17,1%)-heterosexual. According to CDC (1996) and WHO (2006) classifications 10 patients were estimated A1-A3 and II-IV stogies, 70 patients – B2-B3 and III-V, and 57 patients – C2-C3 and IV, respectively. In patients with quantity of CD4-T-lymphocytes $> 500/\text{mkl}$ mycotik complications (MC) were defined in 55,6 cases, $\text{CD4} < 500/\text{mkl} > 200/\text{mkl}$ – 94,7%.

As a results of complex clinic-instrumental (roentgen logy, KT, MRT), microbiology, mycology, immunology and histomorphology examination Candida-infection of mucous membrane of mouth cavity and pharynx were observed in 66 patients, Candida-oesophaqitis – in 18, skin candidacies – in 10, Candida-vaginitis – in 6. By roentgenoqraphy of chest, KT and MRT of brain crypthococcosis were observed in 6 patients, aspergilloma – in 2 patients and invasive aspergillosis in lung – in 2 patients. In these patients as a etiologic agent of MC were observed *C.albicans* – in 37%, *C.glabrata* – 13%, *C.dubliensis* – 10%, *C.kefyr* – 7%, and in single cases – *C.krusei* and *C.pelliculosa* of 3% each. In 27% patients with MC were defined different and associations of *Candida* spp.

Complex treatment of patients with MC was showed affectivity among antimycotics mainly of itraconazole, ketoconazole and fluconazole. ARVT was used in 42 (30,6%) patients.

Kağız formatı 60x84 $\frac{1}{16}$.
Sifariş 468 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

AYTƏN CƏFƏR QIZI AĞAMALIYEVƏ
İİV İNFEKSİYASI ZAMANI MİKOTİK AĞIRLAŞMALARIN
ETİOPATOGENEZİ VƏ DİAQNOSTİK PRİNSİPLƏRİNİN
BƏZİ ASPEKTLƏRİ

3221.01 – Yoluxucu xəstəliklər

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2015