

ISSN: 0025-8300

O'ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА

The
**MEDICAL
JOURNAL**
of Uzbekistan

2021, Number 2

MJUz

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СОЧЕТАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н.Н. Парпиева¹, М.Х. Джурабаева¹, Е.В. Анварова², С.А. Султанов², К.С. Мухамедов², М.С. Утешев¹
¹Республиканский специализированный Научно-практический медицинский центр
 Фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан
²Ташкентская Медицинская Академия

EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF VISCERAL MYCOSES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH HIV-INFECTION

N.N. Parpieva¹, M.Kh. Jurabaeva¹, E.V. Anvarova², S.A. Sultanov², K.S. Mukhamedov², M.S. Uteshev¹
¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan
²Tashkent Medical Academy

Резюме

В статье приводится обзор эпидемиологических данных о заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а также распространенности сопутствующей инфекции, провоцируемой основной патологией. Подробно рассмотрены методы диагностики данных заболеваний, в том числе, экспресс-диагностики. По данным авторов, для адекватного лечения и повышения эффективности противотуберкулезной терапии необходимо проводить изучение видового состава и уровней чувствительности к противогрибковым препаратам штаммов дрожжевых грибов, выделенных при диагностике микозов различной локализации у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; ко-инфекция ВИЧ/ТБ; висцеральные микозы

Abstract

The article provides an overview of epidemiological data, data on the incidence of tuberculosis and HIV infection, as well as the prevalence of concomitant infection provoked by the underlying pathology. Methods for diagnosing these diseases, including express diagnostics, are discussed in detail. According to the authors, for adequate treatment and increasing the effectiveness of anti-tuberculosis therapy, it is necessary to study the species composition and levels of sensitivity to antifungal drugs of yeast strains isolated in the diagnosis of mycoses of various localization in HIV-infected patients with tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection; co-infection with HIV / TB; visceral mycoses.

УДК: 616-002.52: 616.981.21: 616-002.828

1.1. Эпидемиологические данные о заболеваемости туберкулеза и ВИЧ-инфекции

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди 10,4 млн заболевших туберкулезом в 2015 г в мире 1,2 млн – лица, живущие с ВИЧ-инфекцией. К 1,4 млн смертей от туберкулеза, произошедших в мире в том же году, согласно оценке ВОЗ, добавляется 400 тыс. смертей больных ВИЧ-инфекцией, связанных с туберкулезом [12-17].

Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции начинает играть отрицательную решающую роль на развитие эпидемиологического процесса при туберкулезе. Показатель «распространенность туберкуле-

за» уменьшается не столько вследствие излечения туберкулеза, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции. В 2015 г. впервые смертность от ВИЧ-инфекции превысила показатель смертности от туберкулеза. К 2020 г. ВИЧ-инфекцию будут иметь 25% и более впервые выявленных пациентов с туберкулезом; в структуре смертности от ВИЧ-инфекции причиной смерти будет туберкулез до 60% случаев; среди умерших пациентов с туберкулезом причиной смерти будет регистрироваться смерть от ВИЧ-инфекции в 1,5 раза чаще, чем смерть от туберкулеза.

По данным ВОЗ, ВИЧ-инфекция и туберкулез относятся к наиболее опасным инфекционным заболеваниям. Эти две инфекции взаимосвязаны друг с другом. Развитию туберкулеза, являющегося главной причиной смертности человечества в течение тысячелетия, способствует эпидемия ВИЧ-инфекции, и в глобальном масштабе туберкулез — одна из главных причин смертности у ВИЧ-инфицированных лиц и больных ВИЧ/СПИДом.

По данным официальной статистики, в Республике Узбекистан по состоянию на 01.01.2014 г. Зарегистрировано 28 250 лиц с ВИЧ-инфекцией. Доля парентерального пути передачи составила— 40,6%, на долю полового пути пришлось— 41,8%, а вертикального пути— 3,4%. Случаи ВИЧ зарегистрированы во всех административных территориях Республики. За отчетный период всего по республике обследовано на ВИЧ 2564463 лиц, из них число вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 4247 (интенсивный показатель на 100 тыс. населения— 14,1). Остается стабильно высокой доля женщин в общей структуре ЛЖВ. В 2013 году среди ЛЖВ женщин было 46,3%, мужчин— 53,6% от числа вновь зарегистрированных случаев. В 2013 году из числа новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции 65,2% приходится на население в возрасте 25–49 лет. По географическому распределению, распространенность ВИЧ-инфекции выше в крупных городах республики и в областях, где плотность населения выше. Так, 40% зарегистрированных случаев относятся к г. Ташкент и Ташкентской области (столице и окружающему региону) [3].

1.2. Этиологические предпосылки развития микотических осложнений у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ инфекцией

Опportunистические микозы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во многих странах мира. Рост числа случаев ВИЧ-инфекции, широкое применение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур — только часть причин, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается [11].

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 [10].

Инвазивные грибковые поражения (микозы) относятся к числу наиболее часто регистрируемых за-

болеваний, как на ранних, так и на поздних стадиях у людей, страдающих ВИЧ-инфекцией. В начале эпидемии ВИЧ-инфекции они обуславливали даже летальные исходы. В 64% случаев грибковые заболевания у ВИЧ-инфицированных представлены монокультурой *C. albicans* с другими видами грибов — 33% [2].

Висцеральные микозы и микогенная аллергия, вызываемые условно патогенными грибами, до середины XX века описывались как спорадические наблюдения. Только с начала пятидесятых годов в связи с применением антибактериальных антибиотиков, цитостатиков и стероидных гормональных препаратов микотически обусловленная заболеваемость стала резко возрастать.

Одним из таких фонов для развития микозов хронических инфекционных заболеваний является туберкулез органов дыхания. Микотическая инфекция может осложнить туберкулез легких в любой его форме и фазе. Можно считать, что микоз — патогенетический и экологический спутник туберкулеза. Как и туберкулез, микоз возникает на фоне иммунодефицита, ему способствует дальнейшее медикаментозное подавление иммунитета у больного [6,9].

Симбиотическое существование микобактерий и колоний грибов создают значительные препятствия для проникновения противотуберкулезных специфических препаратов в инфекционный очаг. Грибковые колонии создают как механические преграды, так и путем ферментативной активности инактивируют действие противотуберкулезных препаратов [5].

Таким образом, комплексное изучение сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, в этиологии которых одним из компонентов выступают грибы, безусловно, представляет большой научно-практический интерес. Накопленные к настоящему времени клинко-эпидемиологические данные позволяют говорить о способности грибов, занимающих разное таксономическое положение, образовывать сочетанные формы инфекции с возбудителями многих инфекционных и паразитарных болезней. Особое значение феномен сочетанности имеет в случаях с ВИЧ-инфекцией и СПИД. [1,7].

Вследствие выраженного иммунодефицита, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и СПИД вероятно развитие тяжелых системных и диссеминированных форм вторичной грибковой инфекции, вызванных представителями родов *Candida*, *Cryptococcus* и другими болезнетворными грибами. [1,4,8,13]

Сложность и значимость проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, важно учитывать вра-

ам, оказывающим помощь... поскольку микозы у пациентов... эпидемиологией регистрируются все чаще. (5,14)

Опportunистические глубокие микозы — группа инфекций, вызванных условно-патогенными (опportunистическими) грибами, как правило, на фоне иммунодефицита. Распространенные повсеместно опportunистические грибы обитают во внешней среде, разлагая отмерший органический субстрат или паразитируя на растениях. Грибы-опportunисты способны также сохраняться в тканях в организме человека и при определенных условиях проявлять патогенные свойства, вызывая различные по локализации и клиническим формам микозы.

Значительная часть различных видов грибов способна заселять легочные и плевральные полости, сформировавшиеся ранее у больных туберкулезом. Так, в содержимом деструктивных полостных образований (каверны, туберкулемы, кисты, аспергиллемы) были обнаружены не только возбудители аспергиллеза (выделено 6 видов), но и грибы родов *Candida* (4 вида), *Penicillium* (2 вида), а также *Alternaria alter-nata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus oryzae*. (17)

Кандидоз — антропонозный микоз с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Из числа условно-патогенных дрожжевых аспорогенных грибов *Candida spp.* преобладающее значение в патологии человека имеют *Candida albicans*, реже *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* и некоторые другие виды. Кандида — аэробы; они часто являются сапрофитами слизистых оболочек рта, кишечника, влагалища, кожи. (11,15)

Риск развития вторичного (опportunистического) аспергиллеза бронхов и легких у больных туберкулезом органов дыхания определяется как течением самого первичного заболевания легких, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, так и присутствием ряда предрасполагающих факторов. К факторам риска следует отнести: наличие у пациента полостных изменений и бронхоэктазов в легких, различные иммуносупрессивные состояния, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, инвазивные процедуры, а также колонизацию слизистых оболочек дыхательных путей грибами рода *Aspergillus*. (6,13)

К настоящему времени известно уже около 50 видов грибов рода *Aspergillus*, описанных в качестве

этиологических агентов поражений бронхов и легких человека. (16)

Так, колонизация грибами дыхательных путей среди впервые выявленных больных туберкулезом легких высока и достигает 66,7%, в основном это грибы рода *Candida* в титре более 1×10^3 КОЕ/мл, но из них в 14,3% случаев имеется сочетание с другими грибами, в том числе рода *Aspergillus*. (10)

Таким образом, современная прижизненная диагностика опportunистических инфекций небактериальной природы у больных туберкулезом на фоне ВИЧ/СПИД инфекции в отечественных стационарах не сориентирована на выявление факторов и критериев риска летальных исходов и, как правило, не учитывает происходящих в настоящее время изменений видового состава возбудителей. В условиях глубокого иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез нередко сочетается с микозами и чаще протекает без характерных проявлений, изменения на рентгенограмме могут отсутствовать.

1.3. Диагностические особенности выявления микозов у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ инфекцией.

К числу наиболее частых висцеральных микозов у больных с ВИЧ-инфекцией относится пневмоцистная пневмония (ПЦП) вызываемая *Pneumocystis Jiroverci*, одна из самых тяжелых заболеваний, которое при отсутствии своевременного лечения неминуемо приводит к гибели больного. Диагностика ПЦП представляет большие трудности вследствие отсутствия патогномичных клинических симптомов, четких критериев и эффективных лабораторных методов. Проблемы роста числа заболеваний, вызванных микозами рода *Candida* приобретает всё большее значение. Кандидозные поражения у ВИЧ-инфицированных людей встречаются чаще, чем любая другая микозная инфекция. Клинические проявления *Cryptococcus neoformans* могут быть представлены в широком диапазоне - от бессимптомных инфильтратов до тяжелых острых нарушений дыхательной функции. Диагностика *Cryptococcus neoformans* с помощью только клинических методов не возможна ввиду того, его клинические проявления и признаки не имеют абсолютной специфичности.

К вышесказанному можно добавить что, диагноз микозных заболеваний не может основываться исключительно на данных лабораторного исследования, так как многие возбудители могут обнаруживаться у здоровых лиц. Поэтому при висцеральных микозах для постановки диагноза используется комплекс клиничко-лабораторного обследования пациента, включающий:

1. Анамнез (применение антибиотиков, иммунодефицитные состояния).

2. Клинические проявления микотической инфекции.

3. Выделение возбудителя с подтвержденным его участием в данном инфекционном процессе:

а) микроскопическое исследование в нативных или окрашенных мазках;

б) выделение возбудителя на питательных средах;

в) серологические методы;

Сравнительная редкость распространенных глубоких микозных поражений, недостаток объективных клинико-лабораторных данных, позволяющих своевременно заподозрить и подтвердить диссеминированный микоз, также ведут к ошибкам в диагностике и лечении данной патологии.

Анализ мировых данных по оказанию лечебно-профилактической помощи ВИЧ-инфицированным больным с клиническими проявлениями висцеральных микозов показывает целесообразность внедрения и проведения научных исследований с учетом специфики региона (J.Mann, D. Tarautola, 1996, Акбаров А.С., 2004). Кроме того, целесообразно уделение внимания на эффективность фунгицидной терапии, её сочетания с антиретровирусными препаратами и возможности формирования резистентности, что имеет в настоящее время важное значение для Узбекистана.

Анализ литературных данных показал, что в клинической диагностике висцеральных микозов имеются определенные трудности, поскольку грибы, поражая любые органы и ткани человека, придают клиническим проявлениям данного заболевания чрезвычайное многообразие.

Криптококкоз наиболее частый жизнеугрожающий микоз, которому подвержены люди с недостаточностью клеточного иммунитета, в частности, ВИЧ-инфицированные. Заболевание обычно носит генерализованный характер с поражением центральной нервной системы (Кибер Ленинка).

Криптококкоз (Бластомикоз Буссе-Бушке, Сахаромикоз, Торулёз) - заболевание, вызываемое представителем дрожжеподобных грибов рода *Cryptococcus*, относящееся к оппортунистическим инфекциям. У иммунокомпетентных лиц возбудитель локализуется в легких, при иммунодефицитных состояниях происходит генерализация процесса с вовлечением мозговых оболочек, почек, костного аппарата. Криптококкоз относится к СПИД-маркерным заболеваниям (А.М. Константинова, Чарушина И.П. 2015).

Возбудитель - *Cryptococcus neoformans*. В патологическом материале имеет вид дрожжевых клеток

округлой формы диаметром 3-10 мкм, окруженных прозрачной желатинообразной капсулой шириной до 50 мкм. устойчив во внешней среде.

Криптококк широко распространен в природе, его обнаруживают в помете голубей, воробьев и других птиц, при этом сами птицы не болеют. В высушенном состоянии криптококк может сохраняться в течение многих месяцев. Криптококк обнаруживали на слизистых оболочках здоровых людей в качестве сапрофита. Инфицирование человека происходит воздушно-пылевым путем. Существует две разновидности *C. neoformans*. В Европе и Северной Америке распространен *C. neoformans var. neoformans*, а в тропической и субтропической зонах - *C. neoformans var. gatti*. Оба варианта патогенны для человека. У больных СПИДом преобладает *C. neoformans var. neoformans* (даже в тропических районах, где ранее был распространен только *C. neoformans var. gatti*, теперь у ВИЧ-инфицированных встречается преимущественно *C. neoformans var. neoformans*). (Портнов А.А. 2000).

Входными воротами инфекции является дыхательный тракт. Аэрозоль, содержащий возбудителя (пыль, отделяемое со слизистых больного или носителя), попав в респираторный тракт, приводит к формированию в легких первичного очага, который у иммуносупрессивных лиц может явиться источником дальнейшей гематогенной диссеминации в органы и ткани. Считается, что инфицирующими являются мелкие, бескапсульные, дрожжеподобные клетки диаметром менее 2 мкм, способные с током воздуха достигнуть альвеол. Предполагается, что базидиоспоры вследствие их малого размера также могут считаться патогенными. В организм человека криптококки могут попасть также через поврежденную кожу, слизистые оболочки, ЖКТ. У иммунокомпетентных лиц болезнь протекает стерто, локально и спонтанно заканчивается санацией организма. Фактором, способствующим развитию криптококковой инфекции, является врожденный или приобретенный иммунодефицит, в основном его клеточного звена. У лиц с сохраненным иммунным статусом возбудитель криптококка, попав в легкие, персистирует там месяцами или годами и лишь при изменившихся условиях (иммуносупрессия) начинает размножаться и диссеминировать в организме, поражая различные ткани и органы. Косвенным доказательством данного положения служит высокая пораженность криптококкозом больных СПИДом (Чарушина И.П., Н.Ф. Филатова 2001).

У ВИЧ-инфицированных криптококкоз протекает почти исключительно в виде тяжелого ме-

менингита и менингоэнцефалита. Криптококковый менингит (80% случаев наблюдают у ВИЧ-инфицированных больных (Дж. Беннетт. КРИПТОКОККОЗ. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition.))

1.3.1. Методы диагностики микозов

Однако диагностика инвазивных микозов нелегка. Это объясняется не только трудностями в получении культуры грибов, но и в интерпретации результатов исследований, поскольку грибами, как дрожжевыми, так и мицелиальными, возможны колонизация слизистых оболочек, контаминация исследуемых образцов. В связи с этим диагностика инвазивных микозов базируется на комплексном подходе, включающем не только результаты микологических (культуральных) и серологических (определение антигена грибов) исследований, но и клинические симптомы грибковой инфекции, данные вспомогательных методов исследований (компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование). (17)

Для видовой идентификации штаммов дрожжевых грибов наиболее часто используется комплекс общепринятых методик: хромогенные среды «CandiSelect 4», Bio-Rad и «Brilliance Candida Agar», OXOID, Agar Сабуро с глюкозой и хлорамфениколом, среда Никкерсона, агар Чапика-Докса, Хай-Хром селективный агар; тест-системы для биохимических исследований «Auxacolor 2», Bio-Rad и «ELIchrom FUNGI», ELITech MICROBIO; макро- и микроморфологические признаки (микроскопия неокрашенных и окрашенных тушью препаратов) на агаризованных питательных средах; температурные границы роста (30 оС, 35 оС, 37оС и 42 оС). (8,14,15)

Идентификация грибов, особенно полученных из стерильных локусов, необходима прежде всего для выбора антимикотика и проведения адекватной противогрибковой терапии. Так, *Candida krusei* устойчивы к флуконазолу и менее чувствительны, чем дрожжевые грибы другого вида, к амфотерицину В; *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Trichosporon beigellii*, *Scopulariopsis* spp. резистентны к амфотерицину В; *Mucorales* резистентны к итраконазолу, вориконазолу, *Candida glabrata* проявляет дозозависимую чувствительность к флуконазолу, и при выделении этого вида гриба, даже чувствительных штаммов, дозу флуконазола следует увеличить (взрослым назначают 800 мг вместо 400 мг); *Candida lusitanae* устойчивы к амфотерицину В. (17)

Определение чувствительности к антимикотикам проводится методом микроразведений в бульоне со

средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл [система «Sensititre» (колориметрический тест «YeastOne»), TREK Diagnostics Systems]. (9,16)

Таким образом, необходимо изучение видового состава и уровней чувствительности к противогрибковым препаратам штаммов дрожжевых грибов, выделенных при диагностике микозов различной локализации у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, с целью повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Литература

1. Amiri MRJ, Siami R, Khaledi A. Tuberculosis Status and Coinfection of Pulmonary Fungal Infections in Patients Referred to Reference Laboratory of Health Centers Ghaemshahr City during 2007-2017. *Ethiop J Health Sci.* 2018;28(6):683-690. doi:10.4314/ejhs.v28i6.2
2. Amiri MRJ, Siami R, Khaledi A. Состояние туберкулеза и ко-инфекция легочных грибковых инфекций у пациентов, направленных в референс-лабораторию медицинских центров города Гемшахр в течение 2007-2017 гг. *Ethiop J Health Sci.* 2018; 28 (6): 683-690. DOI: 10,4314 / ejhs.v28i6.2
3. Bansod S, Rai M. Emerging of Mycotic Infection in Patients Infected with Mycobacterium tuberculosis. *World J Med Sci.* 2008;3(2):74-80. <https://pdfs.semanticscholar.org/6857/5341de2343b79d75295800aeb2168efc01b4.pdf>. Accessed October 3, 2019.
4. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871. doi:10.1101/cshperspect.a017871
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. CLSI document M27-S3. CLSI: Wayne, PA., 2008.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI: Wayne, PA., 2012: 30 p.
7. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV Infection-Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. *Clin Infect Dis.* 2010;50(s3):S201-S207. doi:10.1086/651492
8. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13.
9. Hoog de G. S., Guarro J., Gene J., Figueras M. J. Atlas of clinical fungi. Electronic Version 3.1 – CBS: Reus, 2011. The Aspergillus Website <http://www.aspergillus.org.uk/>
10. Kulko A., Dreval P. Yeasts and mycelial fungi in lung cavities of tuberculosis patients. 20 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria. 10–13 April 2010. Abstracts