

УДК 616.5-07-08:615.2

© О. А. Проценко, А. В. Борисенко, 2009.

## МЕНЕДЖМЕНТ ДЕРМАТОМИКОЗОВ КОЖИ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

О. А. Проценко, А. В. Борисенко

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

### MANAGEMENT OF DERMATOMYCOSIS IN HIV-POSITIVE PATIENTS

O. A. Protsenko, A. V. Borisenko

#### SUMMARY

The peculiarities of clinic and treatment of dermatomycosis in 108 HIV-positive patients with different stage of infection and HAART are present. The combination of the different clinic form of the superficial dermatomycosis, combination dermatomycosis with mucosal candidosis are found more frequently. Clinical features may be impact on the choice antifungal therapy. Experience of use the systemic antimycotic drugs (itraconazol) are presented.

### МЕНЕДЖМЕНТ ДЕРМАТОМІКОЗІВ ШКІРИ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ХВОРИХ

О. А. Проценко, А. В. Борисенко

#### РЕЗЮМЕ

Представлено особливості клінічних ознак дерматомикозів у 108 ВІЛ-позитивних хворих. залежно від стадій інфекційного процесу та ВЕАРТ. Відокремлено особливості перебігу мікозів залежно від стадії ВІЛ/СНІДу. Встановлено поєднання різних клінічних форм мікозів, розповсюдженніть процесу, тривалий рецидивуючий перебіг, частіше поєднання дерматомикозів з кандидозом слизових оболонок, що обґрунтовувало вибір антимікотичної терапії. Доведено доцільність застосування та приведена ефективність комплексної терапії поверхневих мікозів у ВІЛ-позитивних хворих із системним антимікотичним препаратомз резорбуючою дією (ітраконазол).

**Ключевые слова:** дерматомикозы, ВИЧ-позитивные больные, клиника, лечение, вторичная профилактика.

Внедрение новых возможностей лечения ВИЧ/СПИД позволяет не только продлить жизнь ВИЧ-инфицированным лицам и больным СПИД, но и замедлить прогрессирующее нарастание иммунодефицитного состояния (1, 5, 7). Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), включающая комбинацию 3 основных групп препаратов (ингибиторов обратной ядерной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы) подавляет репликацию ВИЧ, дает возможность сохранить CD-4 клетки и временно приостановит нарастающую иммуносупрессию (11-14.).

Увеличение продолжительности жизни сопровождается увеличением числа ВИЧ-позитивных лиц с оппортунистическими инфекциями, среди которых преобладают грибковые поражения, в том числе дерматомикозы (2, 10, 13). Дерматомикозы нередко бывают первым клиническим проявлением ВИЧ-инфекции, заставляющим обращаться за медицинской помощью, при этом они могут дебютировать еще при отрицательном серологическом статусе (2, 9).

Учитывая то, что ВИЧ-инфекция давно вышла за рамки только представителей уязвимых групп (потребители инъекционных наркотиков; мужчины, имеющие секс с мужчинами; лица, вовлеченные в коммерческий секс и др.), настороженность врача в отношении необычных клинических проявлений микозов может быть одним из факторов ранней диагностики ВИЧ/СПИД. Нелеченные дерматомикозы могут приводить не только к распространенности поражений кожи, но и к формированию грибковой сенсибилизации, токсико-аллергических реакций, усугублять состояние локального иммунитета и способствовать микст-инфекционному поражению кожи за счет активации другой условно-патогенной флоры кожи (11, 15). Своевременное назначение антимикотической терапии дерматомикозов, в сочетании или без ВААРТ, может способствовать предупреждению развития висцеральных ВИЧ-ассоциированных поражений и сохранению качества жизни ВИЧ-позитивных лиц (3, 12, 16).

Учитывая изложенное, целью нашей работы оценить особенности клинических проявлений,

эффективность лечения и вторичной профилактики дерматомикозов у ВИЧ-положительных лиц на фоне и без ВААРТ, дать оценку разработанных терапевтических подходов по анализу ближайших и отдаленных результатов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 108 ВИЧ-положительных пациентов в возрасте от 16 до 58 лет, в том числе 68 (63%) мужчин и 40 (37%) женщины, с различными формами микотических поражений кожи, слизистых и придатков кожи. ВИЧ-статус был подтвержден в Центре по профилактике и борьбе со

СПИДом, при этом 1 клиническая стадия была у 40 (37%), 2 клиническая стадия – у 38 (35,2%), 3 клиническая стадия – у 19 (17,6%), 4 клиническая стадия – у 11 (10,2%). ВААРТ получали 45 (41,7%) ВИЧ-положительных пациентов, в основном, в 3 клинической стадии- 19 (17,6%) больных и 2 клинической стадии – 38 (35,2%). Для достижения поставленной цели был проведен анализ особенностей клинических проявлений дерматомикозов и эффективности терапии в двух группах больных: первая – 45(41,7%) чел., получавших ВААРТ, вторая - 63 (58,3%) больных без ВААРТ (табл. 1).

Таблица №1

**Распределение ВИЧ-положительных пациентов по полу, возрасту, стадиям инфицирования и в зависимости от получения ВААРТ**

Признак	Всего	1 группа	2 группа
Число больных	108 (100%)	45 (41,7%)	63 (58,3%)
Пол			
мужчины	68 (63%)	17	51
женщины	40 (37%)	28	12
Возраст, годы			
диапазон	16-58	16-53	23-58
средний	34,8	29,9	39,8
Стадии			
1	40 (37%)	2	38
2	38 (35,2%)	32	6
3	19 (17,6%)	11	8
4	11 (10,2%)	-	11

Все пациенты подвергались клиническому обследованию, с исследованием общего анализа крови, мочи, билирубина, трансаминаз, сахара крови, серологических реакций крови на сифилис, по показаниям – исследование мазков на сексуально трансмиссивные инфекции. Определяли абсолютное и относительное количество CD4 и CD8 лимфоцитов в периферической крови, соотношение CD4/CD8 лимфоцитов по общепринятым методикам (13).

Микологическое исследование включало микроскопическую и культуральную диагностику. Микроскопию волос, чешуек кожи и из-под ногтевых пластинок проводили после предварительной обработки 10% раствором КОН. Для первичной изоляции дерматомицетов проводили посев на стандартную агаризированную среду Сабуро, посева инкубировали при температуре 28-30 градусов. При появлении роста в первичном посеве в течение 10-14 дней производили отсев для получения чистой культуры и идентификации выделенного дерматомицета. Для идентификации грибов рода *Candida* исследуемый материал микроскопировали в нативных препаратах. Для получения культуры материал помещали в пробирку

с 2 мл жидкой среды сусло и высевали на сусло агар или агар Сабуро, инкубировали при температуре 37 градусов. Через 48 часов оценивали количество дрожжеподобных клеток в 1 мл. Морфологическими признаками патогенности дрожжеподобных грибов рода *Candida* считали выявление псевдомицелия, образование бластомицет, увеличение количества колоний в единице площади.

Статистическую обработку материала проводили с помощью персонального компьютера IBM PC/AT и использования лицензионного пакета Statistica 6 (Stat Soft Rus).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех включенных в исследование пациентов микоз кожи или ее придатков был подтвержден бактериологически, у 102 (94,4%) - бактериологически. У 69 (67,6%) больных возбудителем дерматомикозов был *Tr. rubrum*, у 9 (8,8%) - *Tr. Mentagrophytes*, у 6 (5,9%) - *Ep.floccosum*. У 89 (87,3%) больных в поражениях кожи и слизистых культурально обнаружен *Candida spp.*, чаще у пациентов 2 группы, не получавших ВААРТ (у 96,6%), по сравнению с больными 1 группы (у 75%). Сочетания различных видов микромицетов

отмечены у 85 (83,3%) больных, несколько чаще у лиц 2 группы, по сравнению с 1 (у 84,5% и 81,8% лиц соответственно). Проведен сравнительный анализ

особенностей клинических проявлений микотических поражений в зависимости от получения или нет ВААРТ (табл.2).

Таблица №2

**Особенности клинических проявлений дерматомикозов у ВИЧ-позитивных больных в зависимости от получаемой терапии (ВААРТ)**

Признак: клиническая форма поражения	Всего больных n=108	1 группа n= 45	2 группа n=63
Микозы стоп	99 (91,7%)	39(86,7%)	60(95,2%)
Микозы кистей	48(44,4%)	12(26,7%)	36(57,1%)
Микоз крупных складок	64(59,3%)	18(40%)	46(73%)
Онихомикоз стоп	86(79,6%)	28(62,2%)	58(92,1%)
Онихомикоз кистей	28(25,9%)	11(24,4%)	17(27%)
Кандидозные паронихии	24(22,2%)	8(17,8%)	16(25,4%)
Кандидоз слизистой полости рта	84(77,8%)	23(51,1%)	61(96,8%)
Урогенитальный кандидоз	68(63%)	23(51,1%)	45(71,4%)
Волосковая лейкоплакия языка	49 (45,4%)	12(26,7%)	37(58,7%)
Отрубевидный лишай	51(47,2%)	14(31,1%)	37(58,7%)
Себорейный дерматит	68(62,9%)	19(42,2%)	49(77,8%)
Осложненные формы (экзематизация, вторичное инфицирование)	67(62%)	21(46,7%)	46(73%)
Сочетанные поражения	92(85,2%)	31(68,9%)	61(96,8%)

При анализе особенностей проявлений дерматомикозов отмечено, что наиболее часто встречались микозы стоп – у 99 (91,7%) больных, онихомикозы стоп – у 86 (79,6%), кандидоз слизистой полости рта – у 84 (77,8%), а также сочетанные поражения – у 92 (85,2%) с многообразием клинических форм и поражением нескольких топографических регионов у одного и того же больного. Так, поражение 2-х и более топографических регионов микотической инфекцией отмечено у 62 (57,4%) больных, независимо от стадии инфицирования ВИЧ. Сочетание двух и более клинических разновидностей микотической патологии выявлено у 78 (72,2%) больных, несколько чаще на 1 и 2 стадии ВИЧ инфекции.

Среди микозов стоп преобладали сквамозно-гиперкератотические формы с незначительными воспалительными изменениями подлежащей кожи, иногда с глубокими и болезненными трещинами. У 67 (67,7%) больных, в основном, мужчин, микозы стоп сопровождались развитием микотической экземы, в основном на 1 и 2 клинических стадий. Среди микозов кистей также преобладали сквамозно-гиперкератотические формы, которые у 25 (44,4%)

больных осложнялись экзематизацией и вторичной пиодермией, преимущественно, на 2 и 3 стадии ВИЧ инфекции.

Онихомикоз стоп выявлен у 86 (79,6%) больных, в основном, на 3 стадии. Онихомикоз у всех больных сочетался с микозом стоп, у 21 (24,4%) больного – с микозом крупных складок.

Кандидоз слизистой полости рта выявлен у 84 (77,8%) больных, при этом у всех больных на 3 и 4 клинической стадии, у 34 (89,4%) больных в 2 стадии и у 20 (50%) больных 1 стадии ВИЧ инфекции.

Обращало внимание частое сочетание кандидозов слизистых и микозов кожи и ее придатков (табл.3). Отрубевидный лишай в наших наблюдениях выявлен у 51 (47,2%) больных, в основном на 1 и 2 стадиях. Себорейный дерматит различной степени выраженности был у 68 (62,9%) больных, его наблюдали на всех стадиях инфицирования ВИЧ, но у больных СПИДом он был с воспалительным компонентом и сопровождался себорейдами с выраженными субъективными ощущениями. Себорейный дерматит мы рассматривали в группе микотических поражений в силу доказанного факта значимости грибов рода *Malassezia* в патогенезе

дерматоза (4). При анализе анамнеза отмечено, что 62 (57,4%) больных получали ранее курсы противогрибковой терапии (гризеофульвин, нистатин, тербинафин), у 51 (47,2%) она была неэффективной, и после короткого интервала они получали многократные повторные курсы системной терапии.

При сопоставлении частоты дерматомикоза в двух группах сравнения отмечено, что, несмотря на отчетливую эффективность ВААРТ на инфекционный процесс при ВИЧ/СПИДе и положительную динамику иммунных показателей, у больных 1 группы сохраняется высокая частота микотических поражений, среди которых

Таблица №3

**Сочетания кандидозов слизистых оболочек с микозом кожи и ее придатками**

Клинические формы кандидозов	Количество пациентов с микозами кожи и придатков, имеющих данное кандидозное поражение
Кандидоз слизистой полости рта	84 (91,3%)
Урогенитальный кандидоз	68 (73,9%)
Кандидозные паронихии	12 (26,%)

преобладали микозы стоп – у 39 (86,7%), кандидоз слизистой полости рта и урогенитальный кандидоз – по 23 (51,1%), а также сочетанные формы поражения – у 31 (68,9%) больных. Доказано, что нелеченная грибковая инфекция не только способствует аллергизации и сенсибилизации, но и ухудшает течение хронических патологических процессов, негативно влияет на иммунитет (3, 6, 9). Учитывая это, с целью этиотропной терапии был использован препарат группы итраконазола – Итракон, который назначали при сочетанных формах поражения кожи и слизистых, при ониомикозах кистей и стоп, при поражении дерматомикозом более 2-х топографических регионов в режиме пульс терапии (по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, таких циклов 2-3 с интервалом в 3 недели), при ограниченном поражении кистей, стоп, крупных складок - в обычном режиме: по 100 мг 2 раза в день в течение 14-28 дней. Обоснованием выбора итраконазола была доказанная его высокая эффективность в отношении как дерматофитов, так и дрожжеподобных и плесневых грибов, при этом терапевтическая доза препарата в 20 раз ниже токсической (3, 6, 8). Лечебная концентрация итраконазола сохраняется в пораженной ткани (ногтевой пластинке) до 9 месяцев, в то время как в крови – лишь несколько дней (3). При этом режим пульс терапии позволяет достигнуть не только лечебного, но и профилактического результата, за счет длительного эффекта последствия. Это особенно важно при иммунодефицитных состояниях, требующих длительной терапевтической коррекции.

Наряду с системным применением Итракона назначали курс дезинтоксикационной терапии (сорбент мультисорб, пребиотик хилак-форте, гепатопротектор гепабене), наружную антимикотическую и симптоматическую терапию.

Переносимость лечения у всех больных была

удовлетворительной. Критерием эффективности терапии считали регресс клинических проявлений дерматоза, микологическое излечение, а также продолжительность клинической ремиссии и частоту рецидивов заболевания.

Клиническое излечение достигнуто у 88 (95,7%) ВИЧ-позитивных больных с сочетанными микотическими поражениями, у 91 (84,2%) – с ониомикозами кистей и стоп, у всех больных с микозами кистей, стоп и крупных складок; клинико-микробиологическое излечение - у 71 (77,2%), у 76 (73,6%) и у 94 (87%) больных соответственно. Клиническая ремиссия в течение 1,5 лет наблюдения была у 46 (42,6%) больных, в основном, на 1 и 2 клинических стадиях. Ремиссия в течение года наблюдения отмечена у 31 (28,7%) больных, несколько чаще на 1, 2 и 3 стадиях. Ремиссия не более 6 месяцев была у 25 (23,1%) больных дерматомикозами, преимущественно при СПИДе и 3 стадиях ВИЧ инфекции. Таким образом, анализируя результаты проведенной работы, можно сделать следующие выводы.

**ВЫВОДЫ**

1. У ВИЧ-позитивных пациентов дерматомикозы встречаются на всех стадиях инфицирования, характеризуются разнообразием клинических форм микотического поражения, их различными сочетаниями (у 85,2%), в том числе с кандидозом слизистых (у 91,3%).

2. Наиболее часто выявляются микозы стоп (у 91,7%), ониомикозы стоп (у 79,6%), кандидоз слизистой полости рта (у 77,8%).

3. Основным возбудителем дерматомикозов у ВИЧ-позитивных пациентов являются дерматомицеты (у 93,9%) и дрожжеподобные патогены рода *Candida*.

4. Выявлена высокая частота встречаемости отрубевидного лишая (у 47,2%) и себорейного

дерматита (у 62,9%) на всех стадиях ВИЧ-инфекции, в том числе бессимптомного носительства и генерализованной персистирующей лимфаденопатии.

5. Выявленное частое сочетание дерматомикозов с кандидозом слизистых оболочек обосновывает целесообразность выбора средств антимикотической терапии, обладающих широким спектром противогрибковой активности и резорбируемым эффектом (итраконазолы).

6. Показана высокая эффективность Итракона – противогрибкового препарата группы интраконазолов, проявляющаяся клиническим и клинико-микробиологическим излечением у 73-95% больных, стойкой клинической ремиссией в течение 1 года – 1,5 лет – у 77 (71,3%) больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин В.А., Менделевич В.Д., Бикмухаметов Д.А. и др. Приверженность к антиретровирусной терапии // Казанский мед.ж. – 2007. – Т. LXXXVIII. - № 4. - С. 305 – 309.
2. Арифов С.С., Сабиров У.Ю., Набиев Т.А. Дерматологические знаки у больного СПИДом // Клиническая дерматология и венерология. – 2005. - №3. - С. 14-15.
3. Веселов А.В. Системные антимикотики: состояние и перспективы // Клиническая микробиология и иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73- 79.
4. Гудкова Ю.И., Котрехова Л.П., Разнатовский К.И. и др. Микозы кожи и ее придатков у пациентов, длительно получающих системные кортикостероиды // Проблемы медицинской микологии. - 2006. – Т.8, №1. – С. 11-15.
5. Кравченко А.В. Упрощенные схемы высокоактивной антиретровирусной терапии – оптимизация лечения // Терапевтический архив. – 2008. - № 11. – С. 77 – 80.
6. Коляденко В.Г., Короленко В.В. Сучасні уявлення про терапію при оніхомікозах // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. - №2(29). – С.65-69.
7. Папуашвили М.Н. Клинико-эпидемиологический анализ ВИЧ и оппортунистических инфекций. Алгоритмы диагностики и прогнозирования // Иммунопатология, иммунология, аллергология. - 2002. - №4. - С. 88-92.
8. Разнатовский И.М., Вашкевич А.А. Некоторые особенности клинической картины и тактики ведения микозов стопы лиц, принимавших участие в испытании ядерного оружия // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 31-34.
9. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи / Руководство для врачей. - Питер, СПб, 1998. - 228 с.
10. Святенко Т.В., Шевченко О.П., Суременко М.С. та ін. Захворюваність ВІЛ-інфікованих хворих на дерматовенерологічну патологію у Дніпропетровському регіоні // Дерматологія та Венерологія. - 2008. - № 3 (41). - С. 56-61.
11. Сидорова Л.Л., Гончаров Я.П., Петруша А.О. и др. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов: новые подходы к их лечению // Терапия. – 2009. - № 2 (34). – С. 46- 53.
12. Черноусов А.Д., Петрова Т.В., Пичугина Л.В. и др. Индукция клеточной латентности ВИЧ комбинацией высокоэффективной антиретровирусной терапии и интерферонов у пациента с исходной С3-стадией ВИЧ-инфекции (клинический случай, шестилетнее наблюдение) // Иммунология. – 2006. - № 5. – С. 266- 269.
13. Шапиро А.В. Диагностика СПИД-ассоциированных микозов // Лаб. диагностика. – 1999. - № 1. – С. 25-28.
14. Ющук Н.Д., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. и др. Интенсивная и паллиативная терапия больных ВИЧ-инфекцией // Лечащий врач. – 2008. - № 9. – С. 49-53.
15. Johnson R.A. Dermatophyte infections in human immune deficiency virus (HIV) diseases // J Am Acad Dermatol. – 2000. - Vol. 43. - N 5. – P. 135- 140.
16. Smith E.B. The treatment of dermatophytosis: Safety considerations // J Am Acad Dermatol. – 2000. - Vol. 43. - N 5. – P. 113- 119.