

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Дашук А.М., Куцевляк Л.О.
УДК:616.5-002.828-036:616.98:578.828

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГЛУБОКИХ МИКОЗАХ НА ФОНЕ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ*

Дашук А.М., Куцевляк Л.О.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

Захворюваність на ВІЛ/СНІД-інфекцією в Україні досягла значних масштабів. Одним з перших маркерів ВІЛ/СНІД-інфекції є ураження шкіри викликане грибами. Глибокі мікози розвиваються при поширенні інфекції з шкіри на підлеглі тканини або в результаті гематогенної дисемінації. У зв'язку з тим, що ВІЛ/СНІД-інфекція вийшла за рамки уразливих груп (працівники комерційного сексу, ін'єкційні наркомани і т.д.) знання і настороженість лікарів при незвичайних клінічних проявах дерматозів може бути одним з факторів ранньої діагностики ВІЛ/СНІД-інфекції. Своєчасна діагностика, лікування та проведення протиепідемічних заходів призведе до зниження захворюваності на ВІЛ/СНІД-інфекцією в Україні. Лікування супутніх ВІЛ-асоційованих грибкових уражень шкіри може сприяти підвищенню ефективності проведеної антиретровірусної терапії. Вивчення клініки, діагностики та лікування глибоких мікозів у ВІЛ/СНІД-інфікованих хворих. Методи. Проведено аналіз літератури по етіології, патогенезу, клініки, діагностики і лікування глибоких мікозів на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції. Лікування глибоких мікозів на тлі ВІЛ/СНІД-інфекції, є досить важким завданням і вимагає постійного прийому протигрибкових препаратів.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-інфекція, глибокі мікози, діагностика, лікування.

Пандемия инфекции, вызванная вирусом иммунодефицита человека, является в истории человечества крупнейшим событием XX века. Она разворачивается на фоне увеличения количества людей, которые ведут беспорядочную половую жизнь с частой сменой партнеров [1,2,3]. В основном это лица молодого, репродуктивного и трудоспособного возраста. Одним из первых маркеров ВИЧ/СПИД-инфекции является поражение кожи вызванное грибами. Глубокие микозы развиваются при распространении инфекции с кожи на подлежащие ткани или в результате гематогенной диссеминации.

КОКЦИДИОИДОЗ

Кокцидиоидоз - это глубокий микоз, протекающий с первичным поражением легких. Во многих случаях заболевание проходит самостоятельно, но у ряда больных инфекция распространяется гематогенным путем в кожу, кости, мозговые оболочки, легкие. При этом возникают множественные очаги хронического гранулематозного воспаления. Изредка возбудитель (*Coccidioides immitis*) проникает в организм через поврежденную кожу. Распространен в засушливых зонах западного полушария [5].

Согласно классификации различают следующие формы кокцидиоидоза [4]:

- Бессимптомная инфекция
- Острый легочный кокцидиоидоз (долиная лихорадка)

- Диссеминированный кокцидиоидоз (кожный, костно-суставной, менингит)

При остром легочном кокцидиоидозе на коже наблюдаются распространенная эритема, кореподобная сыпь. Может быть крапивница, узловатая эритема, полиморфная экссудативная эритема.

Диссеминированный кокцидиоидоз характеризуют папулы, пустулы, бляшки, узлы, абсцессы, флегмона, множественные свищи, язвы, бородавчатые разрастания, гранулемы, рубцы. Развивается, как правило, когда уровень CD4 лимфоцитов находится ниже 200 мкл⁻¹.

Первичное поражение кожи встречается крайне редко. В месте внедрения возбудителя образуется узел, который впоследствии изъязвляется. Иногда развивается лимфангит и регионарный лимфаденит.

Высыпания на коже обычно локализуются в центральной части лица, особенно в области носогубных складок, конечностей. Слизистые поражаются обычно при остром легочном кокцидиоидозе.

Дифференциальный диагноз проводят с ограниченным нейродермитом, узловатой почесухой, кератоакантомой, криптококкозом, туберкулезом кожи, третичным сифилисом, пиодермией.

Дополнительными методами исследования являются патоморфологическое исследование кожи, а также бакпосев.

При патоморфологическом исследовании биоптатов кожи определяется гранулематозное воспаление.

* Цитування при атестації кадрів: Дашук А.М., д.мед.н., професор, Куцевляк Л.О. Клинические особенности поражения кожи при глубоких микозах на фоне вич/спид-инфекции // Проблемы экологии и медицины. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 29–33

В тканях находят сферулы - крупные круглые спорангии гриба, заполненные спорами.

Для посева на среду Сабуро используют гной или биопсийный материал. Диагноз подтверждается обнаружением сферул в мокроте или гное; идентификацией колоний *Coccidioides immitis* при посеве; результатами биопсии кожи.

Лечение проводится противогрибковыми средствами: флюконазолом (200-400 мг/сут внутрь) или интраконазолом. При угрожающих жизни состояниях назначают амфотерицин В внутривенно [4].

При ВИЧ-инфекции требуется пожизненное профилактическое лечение противогрибковыми препаратами.

ГИСТОПЛАЗМОЗ

Гистоплазмоз - это глубокий микоз, который начинается с поражения легких. Диссеминированный гистоплазмоз встречается нечасто, при этом возбудитель гематогенным путем попадает в слизистые, кожу, печень, селезенку и костный мозг.

Гистоплазмоз - эндемическое заболевание с четко ограниченным географическим распространением. Своеобразием гистоплазмоза при СПИДе является возможность его развития, как в эндемических, так и в неэндемических зонах. Возбудитель *Histoplasma capsulatum*

Заболевание широко распространено среди ВИЧ-инфицированных. Гистоплазмоз при СПИДе приобретает форму генерализованной инфекции с поражением многих органов, в том числе и кожи.

Классификация гистоплазмоза [4]

1. Легочной гистоплазмоз

а) Острый легочный гистоплазмоз (часто протекает бессимптомно)

б) Хронический кавернозный легочный гистоплазмоз

в) Другие формы легочного гистоплазмоза

2. Диссеминированный гистоплазмоз

а) Острый диссеминированный гистоплазмоз

б) Хронический диссеминированный гистоплазмоз

У ВИЧ-инфицированных диссеминированный гистоплазмоз возникает при значительном снижении числа CD₄-лимфоцитов. Высыпания на коже могут наблюдаться при остром легочном и при диссеминированном гистоплазмозе. Кожные проявления неспецифичны.

При остром легочном гистоплазмозе высыпания на коже являются результатом аллергической реакции на антигены возбудителя. Высыпания обычно напоминают узловатую и полиморфную экссудативную эритему.

При диссеминированном гистоплазмозе высыпания - результат поражения кожи возбудителем. Наблюдается обычно у 10% ВИЧ-инфицированных пациентов. Это могут быть гиперемированные пятна, красного цвета папулы и узлы, ороговевшие или некротизирующиеся пустулы, бляшки, покрытые вегетациями; эритродермия, панникулит. Чаще всего это множественные красные шелушащиеся папулы на туловище и руках, напоминающие каплевидный параспориоз. При поражении надпочечников - диффузная гиперпигментация вследствие надпочечниковой недостаточности.

Независимо от формы гистоплазмоза высыпания обычно располагаются на лице, туловище, конечностях. Особенно часто в процесс вовлекаются слизистые рта, надгортанника, предверия носа.

Дифференциальный диагноз обычно проводят с лейшманиозом, кокцидиоидозом, криптококкозом, лимфомами.

Для диагностики гистоплазмоза проводят следующие дополнительные исследования. Патоморфология кожи. Окраска срезов по Гомори-Грохотту позволяет выявить *Histoplasma capsulatum* и отличить их от *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*.

Микроскопия. Возбудителя можно обнаружить в окрашенных по Гимзе мазках-отпечатках с биопсийного материала, в мазках мокроты и костного мозга.

Посев. Для посева используют кровь, мочу, костный мозг, биоптаты кожи, слизистой, печени, лимфоузлов, легкого.

Определение антигенов *Histoplasma capsulatum*. Определение титра полисахаридного антигена *Histoplasma capsulatum* в сыворотке больных используют для постановки диагноза, оценки результатов лечения и предсказания рецидивов.

Определение антител к *Histoplasma capsulatum*. Для выявления антител к *Histoplasma capsulatum* в сыворотке больных используют метод иммунодиффузии и реакцию связывания комплемента. Результат считается положительным: если при иммунодиффузии образуются линии преципитации с антигенами М и Н, а в реакции связывания комплемента титр антител превышает 1:32.

Для лечения используют интраконазол по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или флюконазол по 800 мг/сут внутрь в течение 2 недель.

Вторичная профилактика гистоплазмоза ВИЧ-инфицированным проводится пожизненным назначением интраконазола (200 мг/сут внутрь) или флюконазола (400 мг/сут внутрь).

КРИПТОКОККОЗ

Криптококкоз - это диссеминированная грибковая инфекция, которая начинается с поражения легких. Оттуда возбудитель гематогенным путем попадает в мозговые оболочки, а у ряда больных - в кожу и слизистые. По данным литературы у 10-15% ВИЧ-инфицированных больных криптококкозом, наблюдается поражение кожи [5].

Высыпания носят полиморфный характер, чаще всего поражается лицо и волосистая часть головы. Менее чем у 5% больных в процесс вовлекается слизистая полости рта.

На коже появляются папулы и узлы, окруженные эритемой. Иногда они вскрываются с выделением жидкой слизи. Высыпания у ВИЧ-инфицированных напоминают контагиозный моллюск, угревидные, герпетиформные высыпания в виде панникулита, васкулита, подкожного абсцесса, фолликулитов, вегетирующих папул, язв. На ягодицах, бедрах, нижних конечностях появляются узлы в подкожной жировой клетчатке, которые постепенно увеличиваются в размерах. Сливаясь, образуют обширные конгломераты плотно-эластической консистенции с четкими границами. Местами появляются размягчение ткани и появляются свищевые ходы с необильными серозно-гнойными отделяемым. При более глубокой деструкции тканей появляются язвы с вялыми грануляциями, гнойными корками легкой кровоточивостью при прикосновении. Края язв инфильтрированы и подрыты.

Для больных с ВИЧ-инфекцией обычно характерен диссеминированный криптококкоз с фунгемией,

поражением мозговых оболочек, легких, костного мозга, кожи, слизистых мочевых путей и половых органов, включая предстательную железу. Наблюдается гепато- и спленомегалия [4].

Дифференциальный диагноз проводят с пиодермией, контактным моллюском, бластомикозом, гистоплазмозом.

Клиническая картина криптококкоза подтверждается результатами биопсии кожи и посева. В мазках-отпечатках с биопсийного материала или в соскобах с очагов поражения, обработанных гидроксидом калия, видны *Cryptococcus neoformans*.

Для посева обычно берут биоптат кожи или СМЖ. Если возбудитель выделен из биоптата кожи, для оценки тяжести заболевания необходимо исследовать СМЖ, костный мозг, мокроту, мочу, секрет предстательной железы. У ВИЧ-инфицированных возбудитель высевается из крови, мокроты, костного мозга, мочи.

В результате патоморфологического исследования кожи возможны две различные гистологические картины. В первом случае обнаруживают большие скопления возбудителей, окруженных слизистой, желатиноподобной капсулой. Воспалительная реакция незначительная. Во втором случае выявляют гранулематозное воспаление: гистиоциты, гигантские и лимфоидные клетки, фибробласты, иногда очаги некроза. Число возбудителей в очаге значительно меньше. Муцикармин связывается с гликозаминогликанами и окрашивает капсулу гриба в красный цвет, что позволяет отличить *Cryptococcus neoformans* от *Blastomyces dermatidis*.

Лечение поражений кожи при криптококкозе проводится флуконазолом по 200-400 мг/сут внутрь и интраконазолом по 400 мг/сут внутрь. Вторичная профилактика криптококкоза при ВИЧ-инфекции сводится к пожизненному назначению флуконазола (200-400 мг/сут внутрь) или интраконазола (200-400 мг/сут внутрь).

Споротрихоз (Синоним - болезнь Шенка)

Возбудителем заболевания является диморфный гриб *Sporothrix schenckii*, в природе обитающий в почве, на листьях растений и в органических отходах. В тканях существует в виде овальных или сигарообразных дрожжевых клеток, которые называют челноками [1,4].

Мужчины болеют чаще, особенно диссеминированным споротрихозом. Чаще всего заражение происходит при повреждении кожи колючками, шипами, занозами - достаточно глубоко, чтобы возбудитель попал в подкожную клетчатку. Попадая в подкожную клетчатку, *Sporothrix schenckii* размножается и постепенно распространяется по дренирующему лимфатическому сосуду. Вдоль этого сосуда возникают вторичные очаги поражения. Более редким механизмом заражения является вдыхание, аспирация и проглатывание инфицированного материала, ведущие к висцеральному споротрихозу. Возможна гематогенная диссеминация возбудителя из кожных или легочных очагов.

Инкубационный период составляет в среднем 3 недели после травмы, но может быть от 3 сут до 12 недель. Характерным для заболевания является поражение кожи. В месте внедрения возбудителя появляется изъязвленный узел, затем присоединяется лимфангит и регионарный лимфаденит. У больных СПИДом инфекция распространяется гематогенным

путем из первичного очага (кожного или легочного) и возникает диссеминированный споротрихоз. Кожные проявления споротрихоза могут иметь следующие проявления [3].

В 40% случаев через несколько недель в месте травмы появляется папула, пустула или узел, которые спаиваются с окружающими тканями и изъязвляются. Окружающая кожа приобретает розовый или лиловый цвет. Формируется споротрихозный шанкр, представляющий собой безболезненную язву на плотном основании с неровными подрытыми краями. Чаще всего споротрихозный шанкр локализуется на тыльной поверхности кисти или на пальце. В 60% случаев у больных происходит распространение инфекции из первичного очага (шанкра) по лимфатическим сосудам. Развивается лимфангит: плотный толстый тяж с множественными узлами по ходу дренирующего лимфатического сосуда (лимфатический споротрихоз). Увеличиваются и воспаляются регионарные лимфоузлы.

При кожном споротрихозе у детей обычно, на лице, а у взрослых на руках развиваются язвы, покрытые корками; бляшки с бородавчатой поверхностью; очаги, похожие на эктиму и гангренозную пиодермию; папулы и бляшки на инфильтрированном основании. При диссеминированном споротрихозе развивается генерализованная сыпь за исключением ладоней и подошв.

Из других органов чаще всего поражаются легкие и суставы. Лучезапястные, локтевые, голеностопные, коленные суставы увеличиваются в объеме и становятся болезненными, часто даже еще до появления высыпаний.

Дифференциальный диагноз споротрихозного шанкра проводят с туберкулезом кожи, инфекциями, вызванными атипичными микобактериями, туляремией, первичным сифилисом.

Кожный споротрихоз необходимо дифференцировать с пиодермиями, гранулемой инородного тела, дерматофитиями, северо-американским бластомикозом, хромомикозом, лейшманиозом.

Для постановки диагноза используют микроскопическое, культуральное и гистологическое исследование. Дополнительным методом исследования являются мазки-отпечатки. После биопсии узла (язвы) прикладывают предметное стекло к внутренней поверхности биоптата. Затем препарат обрабатывают гидроксидом калия. Материал для мазки берут из открытой корки очага поражений. Затем мазок окрашивают по Граму. При диссеминированном споротрихозе у больных СПИДом в мазке обнаруживаются сигарообразные клетки.

При гистологическом исследовании биоптатов определяется гранулематозное воспаление, гигантские клетки Лангханса, микроабсцессы. Как правило, выявить возбудителя (сигарообразные клетки диаметром 1-3 мкм и длиной 3-10 мкм) удается только у больных с иммунодефицитом.

Биопсийный материал также используют для посева. Рост колоний гриба начинается уже через несколько суток.

Серологические реакции, как правило, неинформативны.

Таким образом, диагноз споротрихоза подтверждается клинической картиной и данными посева.

Лечение.

Самостоятельное излечение споротрихоза нехарактерно. Назначают интраконазол по 200-600 мг/сут. Особенно эффективен препарат при поражении кожи и лимфатических сосудов. Менее эффективен - при поражении костей, суставов, легких. Препаратами резерва являются флюконазол по 200-400 мг/сут, или кетоконазол по 400-800 мг/сутки. При диссеминированном споротрихозе, при поражении легких применяют внутривенно амфотерицин.

После завершения курса лечения часто наступают рецидивы. Диссеминированный споротрихоз у ВИЧ-инфицированных почти не поддается лечению, что требует пожизненного назначения препаратов.

СЕВЕРОАМЕРИКАНСКИЙ БЛАСТОМИКОЗ.

Североамериканский бластомикоз - это глубокий микоз, который начинается с поражения легких. Гематогенная диссеминация инфекции ведет к поражению кожи и других органов.

Возбудитель - *Blastomyces dermatitidis*.

Заражение обычно происходит воздушно-капельным путем, изредка контактным, при повреждении кожи. Факторами риска является ВИЧ-инфекция при уровне лимфоцитов CD₄ ниже 200 мкл.

Первичная легочная инфекция обычно протекает бессимптомно, реже напоминает грипп или пневмонию. А на коже она проявляется в виде полиморфной экссудативной и узловой эритемы, как следствие аллергической реакции организма на внедрение *Blastomyces dermatitidis*. Чаще проникновение возбудителя в организм через легкие приводит в короткие сроки к генерализации микоза. При генерализованной форме часто отмечаются высыпания на коже, которые возникают одновременно с поражением висцеральных органов и глубоких тканей. При диссеминированной форме заболевание представлено узлами, залегающими в глубине кожи. В зависимости от эволюционных изменений этих узлов заболевание может иметь сходство с волчанкой (псевдолюпус) или, реже, с новообразованиями (псевдоэпителиома). При сходстве с последними на коже появляются болезненные язвы, образующиеся при вскрытии воспаленных узлов. Края язвы отечны, гиперемированные и плотные [1,4,5].

Форма, напоминающая туберкулезную волчанку, характеризуется образованием подкожных узлов, над которыми возникает много мелких пустул. В дальнейшем появляются бляшки с бородавчатой поверхностью, покрытые корками с четкими извилистыми границами. Если корку приподнять, из-под нее, в зоне выраженной вегетации по периферии очага, проступают мелкие капли гноя. Периферический рост в одном направлении приводит к тому, что очаг напоминает половинку или три черверти луны. Заживление начинается из центра. В результате образуется атрофический рубец, напоминающий географическую карту. Форма высыпаний бывает причудливой. Локализация обычно симметричная на туловище, реже - лице, кистях, предплечьях. У половины больных очаги множественные.

Заражение бластомикозом возможно и непосредственно через кожу. При контактном заражении очаг локализуется в месте внедрения возбудителя. Первичная кожная форма обычно наблюдается на открытых участках кожи лица, рук, ног. Начинается заболевание с появления маленькой, немного заостренной красной папулы, безболезненной и слегка зудящей. В течение первых дней папула превращается в

пустулу. В дальнейшем на коже развиваются высыпания, аналогичные высыпаниям при диссеминированной инфекции. Вследствие аутоинокуляции вокруг основного очага в местах расчесов нередко возникают новые высыпания в виде ареола из красновато-сиреневых вегетации. У 25% больных поражается слизистая рта и носа. Возможно поражение гортани.

Только для первичной кожной инфекции характерно увеличение регионарных лимфоузлов.

Дифференциальный диагноз проводят с грибковым микозом (опухоловой стадией), бородавчатым туберкулезом кожи, актиномикозом, нокардиозом, мицетомой, третичным сифилисом, проказой [4].

Для подтверждения диагноза проводится микроскопия препаратов, культуральное и патоморфологическое исследование. Материалом для лабораторного исследования служат гной, мокрота, соскобы из-под края язв, пунктат размягченных лимфатических узлов. Окраску мазков производят по Романовскому-Гимзе. Для диагностики имеет значение обнаружение крупных дрожжевых клеток диаметром от 10-30 до 60 мкм с множественным почкованием, весьма характерных для возбудителя.

Для получения культур используют сусло-агар, среду Сабуро. Диагностическое значение приобретают особенности патоморфологического исследования глубоких абсцедирующих узлов, так как именно в них чаще удается обнаружить характерные тканевые формы возбудителя, получить культуру при посеве содержимого не вскрытых очагов. Диффузный инфильтрат состоит из мононуклеаров, плазмочитов, тучных клеток, полинуклеарных нейтрофилов и эозинофилов, в массе своей образующих абсцессы, скопления эпителиоидных и гигантских клеток, напоминающие туберкулезные фолликулы, но без явлений некроза. В микроабсцессах дермы с помощью серебрения или ШИК-реакции выявляют почкующиеся клетки с толстыми стенками, соединенные широкой перемычкой. Окраска срезов мукармином позволяет отличить *Blastomyces dermatitidis* от *Cryptococcus neoformans*.

В крови присутствуют антигены *Blastomyces dermatitidis*, но серологическая диагностика не всегда надежна. Кожные пробы пока не разработаны.

Для лечения применяют противогрибковые препараты: интраконазол от 200 до 400 мг/сут в течение как минимум 2 мес.

Препаратом резерва является кетаконазол в дозе 800 мг/сут.

Лечение глубоких микозов на фоне ВИЧ/СПИД-инфекции, является достаточно трудной задачей и требует постоянного приема противогрибковых препаратов в течение всей жизни пациентов.

Литература

1. Дашук А.М. ВИЧ/СПИД-инфекция / А.М.Дашук, Л.И.Черникова. - Х.: «С.А.М.». - 2015. - 246с.
2. Дашук А.М. Клиническая дерматовенерология /А.М.Дашук, Л.О.Куцевляк, О.М. Карабан. - Х.: «С.А.М.». - 2015. - 769 с.
3. Дерматология и венерология / Под ред. проф. В.И.Степаненко. - Киев: КИМ, 2012. - 904с.
4. Дерматология по Т.Фицпатрику. Атлас-справочник./Вульф К., Джонсон Р. Сюрмонд Д.// Второе русское издание. Пер. с англ. - М.: Практика, 2007 - С. 1248.
5. Кожные болезни. Диагностика и лечение./ П.Хэбиф.- М., 2007. - 672 с.