

П. А. Затолока

**ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
ОРОФАРИНГЕАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СТЕПЕНИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цель исследования – выявить особенности распространенности орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от состояния иммунной системы.

В исследовании участвовало 647 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Объем обследования соответствовал клиническим протоколам диагностики и лечения пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 66 от 05.02.2007),

Распространенность орофарингеального кандидоза составила $31,1 \pm 1,8$ случаев на 100 обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Выявили значительные различия в частоте выявления этой патологии в зависимости от клинической, иммунологической стадий иммунодефицита, вирусной нагрузки, получения антиретровирусной терапии.

Выявление орофарингеального кандидоза указывает на высокую вероятность иммунодефицита, так как распространенность этой патологии достоверно ($\chi^2=188,5$, $p < 0,001$) выше в группе ВИЧ-позитивных лиц ($31,1 \pm 1,8$), чем в группе ВИЧ-негативных (0). На третьей ($70,6 \pm 3,3$) и четвертой ($87,7 \pm 3,8$) клинической стадии иммунодефицита у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов диагностировали орофарингеальный кандидоз. По мере снижения числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови, распространенность орофарингеального кандидоза значительно возросла (с $11,8 \pm 2,7$ при $CD4 > 500$ мкл⁻¹ до $53,4 \pm 3,1$ при $CD4 < 200$ мкл⁻¹, $p < 0,001$). Клиническая эффективность антиретровирусной терапии подтверждена достоверным ($p < 0,05$) различием частоты выявления орофарингеального кандидоза в подгруппах пациентов, получающих ($23,4 \pm 3,7$) и не получающих ($32,9 \pm 2,1$) антиретровирусную терапию.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, орофарингеальный кандидоз.

P. A. Zatoloka

ASSESSMENT OF PREVALENCE OF OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS ACCORDING TO THE GRADE OF IMMUNODEFICIENCY OF HIV-POSITIVE PERSONS

Aim of the study— to determine the prevalence of oropharyngeal candidiasis among HIV-positive persons according to the immune system status. A total of 647 adult HIV-positive patients were included in the study. All patients were examined according to the guidelines for diagnosis and treatment of HIV-infected patients (The Ministry of Health of the Republic of Belarus Order № 66 om 05.02.2007).

The prevalence of oropharyngeal candidiasis was $31,1 \pm 1,8$ cases per 100 HIV-positive patients involved in this study. There were significant differences in the frequency of oropharyngeal candidiasis depending on clinical, immunological HIV stage, viral load, antiretroviral therapy.

Oropharyngeal candidiasis associates with immunodeficiency, since the prevalence of oropharyngeal candidiasis reliably ($\chi^2=188,5$, $p < 0,001$) higher in HIV-positive group ($31,1 \pm 1,8$) compare to HIV-negative group (0). At the third ($70,6 \pm 3,3$) and fourth ($87,7 \pm 3,8$) stages of HIV-infection, the most HIV-infected patients demonstrated oropharyngeal candidiasis. The lower the CD4 cells counts per microliter, the higher the frequency of oropharyngeal candidiasis was observed (from $11,8 \pm 2,7$ with the counts of $CD4 > 500$ mcl⁻¹ to $53,4 \pm 3,1$ with the counts of $CD4 < 200$ mcl⁻¹, $p < 0,001$). The efficacy of antiretroviral therapy was confirmed by reliable ($p < 0,05$) difference in frequency of oropharyngeal candidiasis in subgroup of patients, who received ($23,4 \pm 3,7$) anti-retroviral therapy and who did not ($32,9 \pm 2,1$).

Key words: HIV-infection, immunodeficiency, oropharyngeal candidiasis.

Проведенные исследования указывают на значительную распространенность оториноларингологической патологии на фоне вирусного иммунодефицита человека. Более того, определенные заболевания указанной локализации указывают на выраженный иммунодефицит и при их выявлении констатируют наличие у пациента конкретной клинической стадии ВИЧ-инфекции. К этой группе заболеваний относят ангулярный хейлит, некротический гингивит, волосатую лейкоплакию языка, орофарингеальный кандидоз (ОФК), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, а также кандидозный эзофагит. В литературе также представлены данные о гипертрофии глоточной миндалины, как признаки ВИЧ-инфекции [1, 4].

Орофарингеальный кандидоз является признаком выраженной недостаточности иммунной системы, наличие этой патологии необходимо учитывать при определении клинической стадии ВИЧ-инфекции. К примеру, в соответствии с классификацией, разработанной экспертами Всемирной организации здравоохранения (2004 г.), ОФК

указывает на третью клиническую стадию ВИЧ-инфекции [3]. Орофарингеальный кандидоз указывает на клиническую категорию «В» в соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции, предложенной Комитетом по контролю за заболеваниями (США, 1993 г.) [1]. Наличие у ВИЧ-инфицированного пациента ОФК в сочетании с иной патологией может указывать на необходимость назначения антиретровирусной терапии. Таким образом, оценка распространенности орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных лиц имеет, как научную, так и практическую значимость [8–10].

Цель исследования: выявить особенности распространенности орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от состояния иммунной системы.

Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Сравнить распространенность орофарингеального кандидоза в группе ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц.

2. Определить особенности распространенности орофарингеального кандидоза в зависимости от течения ВИЧ-инфекции (на разных клинических и иммунологических стадиях).

В соответствии с целью и задачами исследования был определен дизайн исследования и обследованы 1154 человека. В том числе 647 – ВИЧ-инфицированных пациента (основная группа) и 507 – ВИЧ-негативных (контрольная группа). На первом этапе исследования определили и сравнили распространенность орофарингеального кандидоза в двух указанных группах пациентов. На втором этапе исследования определили распространенность ОФК в подгруппах ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от особенностей течения иммунодефицита (ВИЧ-инфицированных пациентов разделили на подгруппы по критерию клинических и иммунологических стадий).

Материалы и методы

При выполнении исследования состояние ЛОР-органов, в том числе глотки, оценили у 647-и ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте старше 18 лет (взрослое население), которые проживают на территории Республики Беларусь. Эти лица составили основную группу пациентов. Оториноларингологический осмотр выполняли в виде скринингового обследования при очередном диспансерном обследовании пациентов в консультативно-диспансерном отделении по ВИЧ-инфекции. Среди них обследовано 277 (42,8 %) женщин и 370 (57,2 %) мужчин. Средний возраст обследованных лиц составил $32,2 \pm 0,3$ года, минимальный – 18 лет, максимальный – 67.

355 (54,9 %) человек, инфицированных вирусом иммунодефицита, заразились парентеральным путем – это потребители инъекционных наркотиков. Половой путь инфицирования выявлен у 285 человек (44,0 %), в том числе гомо- и бисексуальные связи – у 11 (1,7 %) человек, гетеросексуальные связи – у 274 (42,3 %). В 7 случаях (1,1 %) путь инфицирования не установлен.

Характеристики обследованных ВИЧ-позитивных пациентов по полу, возрасту, пути инфицирования достоверно не отличаются от этих показателей у всех ВИЧ-инфицированных лиц, зарегистрированных в Республике Беларусь, что позволяет экстраполировать сформулированные заключения на их генеральную совокупность [5].

Распространенность ОФК определили также у 507 ВИЧ-негативных лиц, которые составили контрольную группу. В эту группу включили 263 (51,9 %) мужчины и 244 (48,1 %) женщины, средний возраст составил $31,3 \pm 0,4$ года.

Диагноз «орофарингеальный кандидоз» выставлял оториноларинголог по критериям и в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10 пересмотра (МКБ-10), шифр заболевания V37.0 [6].

На первом этапе исследования определили и сравнили распространенность орофарингеального кандидоза у 647 ВИЧ-инфицированных пациентов (основная группа) и у 507-и ВИЧ-негативных лиц (контрольная группа). Сравнивая распределение по полу ($\chi^2 = 3,029$, $p = 0,082$) и возрасту ($t = 1,84$, $p = 0,066$) ВИЧ-позитивных (мужчин 370 (57,2 %), женщин 277 (42,8 %), средний возраст – $32,2 \pm 0,3$) и ВИЧ-негативных пациентов (контрольная группа) (мужчин 263 (51,9 %), женщин 244 (48,1 %), средний возраст – $31,3 \pm 0,4$), можно констатировать отсут-

ствие достоверных различий. Следовательно, правомочно выявление закономерностей, анализ и сравнение распространенности орофарингеального кандидоза в двух указанных группах обследованных лиц.

На втором этапе исследования определили распространенность орофарингеального кандидоза в подгруппах ВИЧ-инфицированных лиц в зависимости от особенностей течения иммунодефицита [1,3].

ВИЧ-инфицированные пациенты были разделены на подгруппы в соответствии со следующими критериями:

- **клиническая стадия ВИЧ-инфекции (классификация Всемирной организации здравоохранения, 2004 год);**

В соответствии с критериями классификации ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2004) всех 647 обследованных пациентов разделили на 4 подгруппы в соответствии с клинической стадией иммунодефицита: первую клиническую стадию иммунодефицита выявили у 326 (50,4 %) пациентов, вторую – у 54 (8,3 %), третью – у 194 (30,0 %), четвертую – у 73 (11,3 %). Определили распространенность орофарингеального кандидоза у пациентов на каждой из указанных стадий. Затем сравнили этот показатель между собой в каждой из этих четырех подгрупп пациентов.

- **число лимфоцитов, содержащих маркер CD4 в микролитре крови (иммунологический критерий классификации Комитета по контролю за заболеваниями, США, 1993 год);**

По критерию числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови (иммунологический критерий классификации Комитета по контролю за заболеваниями, США, 1993 год) всех 647 ВИЧ-инфицированных пациентов разделили на три подгруппы. В первую подгруппу включили пациентов, у которых уровень CD4 превышал 500 в микролитре крови (127 (19,6 %) человек). Во вторую подгруппу включили 252 (39,0 %) человека, у которых число CD4 в микролитре крови находилось в пределах 200–500 мкл^{-1} . Третья подгруппа пациентов составила 268 (41,4 %) человек, в нее включены ВИЧ-инфицированные лица, у которых число лимфоцитов CD4 в крови было менее 200 мкл^{-1} . Распространенность орофарингеального кандидоза определили, а затем и сравнили в каждой из указанных трех подгрупп пациентов между собой.

- **назначение ВИЧ-инфицированным пациентам антиретровирусной терапии;**

По критерию получения ВИЧ-инфицированными пациентами антиретровирусной терапии все обследованные лица разделены на две подгруппы. В первую включили лиц, которые получали специфическое лечение. Их численность составила 128 (19,8 %) человек. Во вторую подгруппу вошло 519 (80,2 %) человек, не получающих антиретровирусную терапию. Распространенность ОФК сравнили между собой в подгруппах лиц получающих и не получающих антиретровирусную терапию.

- **число копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови (вирусная нагрузка).**

Число копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови определили у 109 ВИЧ-инфицированных лиц. По критерию уровня вирусной нагрузки обследованные пациенты разделены на две подгруппы. Первую подгруппу (56 человек, 51,4 %) составили лица, у которых вирусная нагрузка была менее 500 копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови. У 53 (48,6 %) пациентов вирусная нагрузка была больше указанного уровня. Критерий 500 копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови был выбран в связи

с тем, что именно такой показатель вирусной нагрузки является общепринятым критерием вирусологической эффективности антиретровирусной терапии. Распространенность орофарингеального кандидоза сравнили в каждой из указанных двух подгрупп пациентов между собой. Результат этого сравнения позволит выявить взаимосвязь вирусологической и клинической эффективности антиретровирусной терапии.

Распространенность орофарингеального кандидоза оценили в подгруппах пациентов, разделенных в соответствии с каждым из представленных выше критериев отдельно.

Распространенность орофарингеального кандидоза определяли как число случаев заболевания, рассчитанных на 100 пациентов каждой группы (или подгруппы), как имеющих, так и не имеющих патологию [7].

Результаты и обсуждения

Из 647 обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов у 510 (78,8 %) диагностировали оториноларингологические заболевания, в том числе у 229 (35,4 %) – сочетанную патологию ЛОР-органов, у 281 (43,4 %) – изолированную.

Орофарингеальный кандидоз оказался наиболее часто выявляемой патологией (из оториноларингологических заболеваний) диагностированной у всех обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов. Распространенность ОФК у них составила $31,1 \pm 1,8$ случаев на 100 пациентов.

Для оценки значимости орофарингеального кандидоза в качестве диагностического признака иммунодефицита, в том числе и ВИЧ-инфекции, сравнили распространенность этого заболевания у иммунокомпрометированных лиц (основная группа) и в контрольной группе. Из всех 507 обследованных лиц группы сравнения ни у одного не диагностировали орофарингеальный кандидоз. Таким образом, распространенность орофарингеального кандидоза достоверно ($\chi^2 = 188,5, p < 0,001$) выше в группе ВИЧ-позитивных лиц ($31,1 \pm 1,8$), чем в группе ВИЧ-негативных (0), что указывает на высокую значимость этой патологии как критерия иммунодефицитного состояния [2].

Первый критерий в соответствии, с которым были разделены ВИЧ-инфицированные пациенты – это клиническая стадия ВИЧ-инфекции. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2004 год) выделяют четыре стадии вирусного иммунодефицита человека. Следует констатировать, что указанная классификация является клинической, соответственно выявление определенных заболеваний позволяет выставить пациенту определенную стадию ВИЧ-инфекции. Имеется список патологии, указывающий на конкретную стадию иммунодефицита. Орофарингеальный кандидоз включен в перечень патологии, наличие которой у ВИЧ-инфицированного пациента указывает на третью (или более «продвинутой» – четвертую) стадию иммунодефицита. Таким образом, при выявлении у пациента ОФК диагностировали третью либо четвертую (при выявлении патологии, указывающей на более глубокий иммунодефицит, например саркома Капоши или пневмоцистная пневмония и др.) стадию ВИЧ-инфекции, а первую и вторую стадии никогда не выставляли [3].

Третью клиническую стадию ВИЧ-инфекции диагностировали у 194 пациентов, из них у 137 выявили оро-

фарингеальный кандидоз, следовательно, распространенность этой патологии весьма значима и составила $70,6 \pm 3,3$ случаев на 100 пациентов.

На четвертой стадии иммунодефицита частота выявления ОФК оказалась еще выше – $87,7 \pm 3,8$ (диагностировали у 64 человек из 73 пациентов). Распространенность орофарингеального кандидоза на третьей ($70,6 \pm 3,3$) и четвертой ($87,7 \pm 3,8$) стадии иммунодефицита отличалась достоверно ($\chi^2 = 91,9, p < 0,001$). Безусловно, распространенность ОФК у ВИЧ-инфицированных пациентов на третьей и четвертой стадиях иммунодефицита достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2_{III-к. гр.} = 440, p < 0,001, \chi^2_{IV-к. гр.} = 490, p < 0,001$).

Далее оценили распространенность орофарингеального кандидоза в зависимости от числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови. В первую подгруппу включили пациентов, у которых уровень CD4 превышал 500 в микролитре крови (127 человек). У 15 человек этой подгруппы диагностировали ОФК, следовательно, распространенность этой патологии в подгруппе составила $11,8 \pm 2,7$ на 100 обследованных. Из 252 человек, у которых число CD4 в микролитре крови находилось в пределах 200–500 мкл⁻¹ орофарингеальный кандидоз выявили у 43, распространенность оказалась выше и составила $17,1 \pm 2,4$, однако различия в сравнении с первой подгруппой не имели достоверного характера. Третья подгруппа пациентов включала 268 человек, в нее включены ВИЧ-инфицированные лица, у которых число лимфоцитов CD4 в крови было менее 200 мкл⁻¹. Распространенность орофарингеального кандидоза составила $53,4 \pm 3,1$ случаев на 100 пациентов этой подгруппы (выявили у 143 человек), причем различия в распространенности с первой ($p_{I-III} < 0,001$) и второй ($p_{II-III} < 0,001$) подгруппой были достоверны. На рисунке представлена диаграмма отражающая рост распространенности орофарингеального кандидоза в зависимости от числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови.

Таким образом, по мере снижения числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови (прогрессирование иммунодефицита), распространенность орофарингеального кандидоза значительно возросла (с $11,8 \pm 2,7$ при CD4 > 500 мкл⁻¹ до $53,4 \pm 3,1$ при CD4 < 200 мкл⁻¹, $p < 0,001$).

Далее оценили распространенность орофарингеального кандидоза в зависимости от получения ВИЧ-инфицированными пациентами антиретровирусной терапии. В первую подгруппу включили 128 (19,8 %) человек, которые получали специфическое лечение. Среди них орофарингеальный кандидоз диагностировали у 30, следовательно, распространенность этой патологии составила $23,4 \pm 3,7$ случаев на 100 пациентов. Во вторую подгруппу вошло 519 (80,2 %) человек, не получающих антиретровирусную терапию. Распространенность ОФК в подгруппе лиц, не получающих антиретровирусную те-

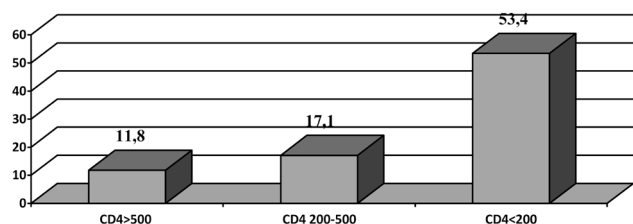


Рисунок. Распространенность орофарингеального кандидоза в зависимости от числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови

рапию, составила $32,9 \pm 2,1$ (диагностировали в 171 случае). Различия в распространенности орофарингеального кандидоза в подгруппах лиц получающих и не получающих антиретровирусную терапию имели достоверный характер ($p < 0,05$). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, распространенность ОФК достоверно ниже, что указывает на клиническую эффективность специфического лечения.

Оценили распространенность орофарингеального кандидоза в зависимости от вирусной нагрузки. Критерий 500 копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови был выбран в связи с тем, что именно такой показатель вирусной нагрузки является общепринятым критерием вирусологической эффективности антиретровирусной терапии. Число копий РНК ВИЧ в миллилитре плазмы крови определили у 109 ВИЧ-инфицированных лиц. Из 56 пациентов первой подгруппы, у которых вирусная нагрузка была менее 500 копий РНК ВИЧ мл⁻¹, у 8 диагностировали орофарингеальный кандидоз, распространенность $14,3 \pm 4,7$ случаев на 100 пациентов. Из 53 пациентов, у которых вирусная нагрузка была больше указанного уровня, у 17 выявили ОФК, следовательно, распространенность рассматриваемого заболевания составила $32,1 \pm 6,4$. Таким образом, по мере увеличения вирусной нагрузки отмечен значительный достоверный рост распространенности орофарингеального кандидоза (с $14,3 \pm 4,7$ до $32,1 \pm 6,4$, $p < 0,05$).

Сопоставляя данные о распространенности орофарингеального кандидоза в подгруппах пациентов, получающих ($23,4 \pm 3,7$) и не получающих ($32,9 \pm 2,1$, $p < 0,05$) антиретровирусную терапию, а также имеющих низкий ($14,3 \pm 4,7$) и высокий ($32,1 \pm 6,4$, $p < 0,05$) уровень вирусной нагрузки можно говорить о корреляции вирусологической и клинической эффективности антиретровирусной терапии.

Выводы

1. Распространенность орофарингеального кандидоза достоверно ($\chi^2 = 188,5$, $p < 0,001$) выше в группе ВИЧ-положительных лиц ($31,1 \pm 1,8$), чем в группе ВИЧ-негативных (0), что указывает на высокую значимость этой патологии для выявления иммунодефицитного состояния.

2. У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов на третьей ($70,6 \pm 3,3$) и четвертой ($87,7 \pm 3,8$) клинической стадии иммунодефицита (классификация ВОЗ) диагностировали орофарингеальный кандидоз, причем рост

распространенности оказался достоверным ($\chi^2_{III-IV} = 91,9$, $p_{III-IV} < 0,001$).

3. По мере снижения числа лимфоцитов CD4 в микролитре крови (прогрессирование иммунодефицита), распространенность орофарингеального кандидоза значительно возросла (с $11,8 \pm 2,7$ при CD4 > 500 мкл⁻¹ до $53,4 \pm 3,1$ при CD4 < 200 мкл⁻¹, $p < 0,001$).

4. На основании распространенности орофарингеального кандидоза подтверждена корреляция вирусологической и клинической эффективности антиретровирусной терапии. Частота выявления орофарингеального кандидоза достоверно ($p < 0,05$) отличалась, как в подгруппах пациентов, получающих ($23,4 \pm 3,7$) и не получающих ($32,9 \pm 2,1$, $p < 0,05$) антиретровирусную терапию, так и в подгруппах лиц, имеющих низкий ($14,3 \pm 4,7$) и высокий ($32,1 \pm 6,4$, $p < 0,05$) уровень вирусной нагрузки.

Литература

1. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галант. – Балтимор: «Издательская бизнес-группа Джонса Хопкинса», 2006. – 455 с.
2. Борзов, Е. В. Распространенность патологии ЛОР-органов / Е. В. Борзов // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. – № 1. – С. 3–5.
3. Доценко, М. Л. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: рук. для врачей / М. Л. Доценко, И. А. Карпов. – Минск: Тесей, 2008. – 346 с.
4. Затолока, П. А. Распространенность хронической патологии ЛОР-органов и слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от иммунного статуса / П. А. Затолока, М. Л. Доценко, М. С. Щемерова // Вестн. оториноларингологии. – 2013. – № 1. – С. 26–29.
5. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2015 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2016. – 281 с.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: десятый пересмотр (МКБ-10). – Минск: ООО «Асар», 2001. – 400 с.
7. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе: практикум / Е. Д. Савилов [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.
8. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach. 2010 revision / C. Avila [et al.] // World Health Organization, 2010. – 166 p.
9. Cervico-facial and ENT symptoms due to HIV infection in tropical area. About 253 Congolese cases / G. Ondzotto [et al.] // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 2004. – Vol. 97, № 1. – P. 59–63.
10. Colonization of human immunodeficiency virus-infected outpatients in Taiwan with Candida species / C. C. Hung [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 4. – P. 1600–1603.

Поступила 29.12.2017 г.