

## ОНИХОМИКОЗ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Иванова Ю.А. (зав. отделением)\*, <sup>2</sup>Шевченко В.В. (главный врач)

<sup>1</sup>Кожно-венерологический диспансер №2, г. Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия

*Введение.* В большинстве последних публикаций отмечен рост заболеваемости онихомикозом среди пациентов в «группах риска». Данная категория больных плохо откликается на пероральный прием противогрибковых препаратов. У ВИЧ-позитивных лиц данная проблема изучена недостаточно.

*Цель:* изучить клинические признаки и результаты лечения онихомикоза у ВИЧ-позитивных пациентов.

*Материалы и методы.* В качестве маркеров иммунокомпрометированности определяли снижение количества CD4 T-лимфоцитов менее 400, снижение кожного теста на гиперчувствительность замедленного типа, наличие лимфоаденопатии и кандидозного стоматита. Для постановки диагноза онихомикоза и кандидоза полости рта проводили микологическое исследование, которое включало два этапа – микроскопию и культуральную диагностику. Определение количества CD4 T-лимфоцитов выполняли методом проточной цитометрии. Гиперчувствительность замедленного типа оценивали на основании пробы Манту с двумя туберкулиновыми единицами (ТЕ). При онихомикозах тербинафин назначали по 250 мг один раз в день ежедневно, итраконазол – по 200 мг один раз в день ежедневно, флуконазол – по 150 мг один раз в неделю.

*Результаты.* В клинической картине онихомикоза при ВИЧ-инфекции преобладало поражение ногтевых пластинок без гиперкератоза. Этиология была представлена дерматомицетами, дрожжевыми грибами и недерматофитными плесенями. Маркеры иммунокомпрометированности наблюдали более чем у половины обследованных. Значительных различий в полном выздоровлении пациентов с онихомикозом стоп в зависимости от того или иного маркера иммунокомпрометированности не отмечали. Результаты лечения при наличии признаков иммуносупрессии значительно отличались от результатов при отсутствии таковых – 7,69±12,16% и 66,67±25,84% соответственно.

*Выводы.* У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов онихомикоз был вызван грибами *Trichophyton rubrum* и протекал по нормотрофическому варианту с глубоким поражением более трех ногтевых пластинок одновременно. Частота полного выздоровления в целом по группе составила 25-33%, без значимого различия эффективности применяемых препаратов. При наличии маркеров иммуносупрессии, отражающих тяжесть

ВИЧ-инфекции, частота рецидива онихомикоза стоп составила 71-80%.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, онихомикоз стоп, онихомикоз кистей, маркеры иммунокомпрометированности, рецидив онихомикоза

## ONYCHOMYCOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

<sup>1</sup>Ivanova Yu.A. (head of the clinical department),  
<sup>2</sup>Shevchenko V.V. (chief physician)

<sup>1</sup>Skin and Venereological dispensary №2, St. Petersburg;  
<sup>2</sup>Altai Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia

*Introduction.* Most recent publications note an increase in the incidence of onychomycosis among patients in "risk groups". This category of patients does not respond well to oral administration of antifungal drugs. This problem has not been studied enough in HIV-positive patients.

*Objective:* to study the clinical signs and results of treatment of onychomycosis in HIV-positive individuals.

*Materials and methods.* A decrease in the number of CD4 T-lymphocytes less than 400, a decrease in the skin test for delayed type hypersensitivity, the presence of lymphadenopathy and *Candida* stomatitis were determined as markers of immunocompromised. To diagnose onychomycosis and candidiasis of the oral cavity, a mycological study was performed, which included two stages – microscopy and cultural diagnostics. Determination of the number of CD4 T-lymphocytes was carried out by flow cytometry. Delayed-type hypersensitivity was assessed on the basis of a Mantoux test with two tuberculin units (TU). With onychomycosis, terbinafine was prescribed 250 mg once a day daily, itraconazole – 200 mg once a day daily, fluconazole – 150 mg once a week.

*Results.* The clinical picture of onychomycosis in HIV-infection was dominated by the lesion of nail plates without hyperkeratosis. The etiology was represented by dermatomycetes, yeast fungi and non-dermatophytic molds. Markers of immune compromise were observed in more than half of the examined patients. There were no significant differences in the complete recovery of patients with onychomycosis of feet, depending on one or another marker of immune compromise. The results of treatment in the presence of immunosuppression signs differed significantly from the results in the absence of such – 7,69±12,16% and 66,67±25,84%, respectively.

*Conclusions.* In most HIV-infected patients, onychomycosis was caused by *Trichophyton rubrum* fungi and proceeded according to the normotrophic variant with a deep lesion of more than three nail plates at the same time. The frequency of complete recovery in the group as a whole was 25-33%, with no significant difference in the effectiveness of the drugs used. In the presence of immunosuppression markers reflecting the severity of HIV-infection, the recurrence rate of onychomycosis of the feet was 71-80%.

*Key words:* HIV-infection, onychomycosis of feet, onychomycosis of hands, markers of immunosuppression, relapse of onychomycosis

\* Контактное лицо: Иванова Юлия Александровна,  
e-mail: ivanova.ua@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной микологии остается резистентность онихомикоза к терапии, а также его рецидивы. Gupta A.K., Versteeg S.G., Shear N.H. (2019) указывают, что частота рецидивов при данной патологии составляет от 10% до 53%, несмотря на использование полного лечения, причем рецидив может произойти в течение 2,5 лет после окончания терапии. Факторы, предрасполагающие к резистентному течению онихомикоза и влияющие на результативность лечебных мероприятий, изучены недостаточно. Тербинафин и итраконазол являются наиболее часто используемыми пероральными противогрибковыми препаратами для лечения онихомикоза, реже назначают флуконазол. В последнее время появились публикации, свидетельствующие о плохом ответе на пероральный прием тербинафина и других традиционно применяемых антимикотиков. По мнению Gupta A.K. (2021), при использовании тербинафина и итраконазола микологическая излеченность после стандартного курса терапии в 12 недель составляет 38-70%, а клиническое выздоровление наблюдается у 14-38% пациентов [1]. В связи с тем, что отмечается рост заболеваемости онихомикозом, особенно в группах риска, необходимо комплексное понимание проблемы, прогностическая оценка результатов лечения у особых категорий больных, учет маркеров «малоэффективной» терапии при выборе метода лечения [2]. У ВИЧ-положительных пациентов данная проблема изучена недостаточно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 35 пациентов в возрасте от 21 до 62 лет (медиана – 40,8 лет) с ВИЧ-инфекцией и онихомикозом, находившихся под наблюдением в Алтайском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Сочетание клинического осмотра с микологическим исследованием проводили для точной диагностики заболевания [3]. В качестве критериев диагностики онихомикоза были изучены клинические признаки в совокупности с выявлением элементов гриба при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и выделением возбудителя в посеве материала из пораженных участков ногтя [4].

Микроскопию ногтевых чешуек проводили в нативных препаратах, для приготовления которых размельченный материал помещали на середину предметного стекла в каплю 20% раствора КОН и слегка подогревали над пламенем спиртовки до получения белесого ободка по краю. После подогревания каплю накрывали покровным стеклом и оставляли на 5-10 минут (кожные чешуйки) или на 30-40 минут (ногтевые чешуйки) для мацерации и просветления. Препарат исследовали под микроскопом

в начале при малом увеличении 40, а затем при большем увеличении 100.

Культуральное исследование выполняли независимо от результатов микроскопии. Посев волос, кожных и ногтевых чешуек для первичной изоляции дерматомицетов осуществляли на стандартную агаризированную среду Сабуро с 2% глюкозы или на картофельный агар, содержащие антибактериальные антибиотики (пенициллин 100 мкг/мл + стрептомицин 100 мкг/мл). Посевы инкубировали при 28 °С – 37 °С. При появлении роста в первичном посеве производили отсев для получения чистой культуры и идентификации выделенного микромицета. При отсутствии роста в течение 30 дней результаты культивирования считали отрицательными.

ВИЧ-инфекцию диагностировали на основании эпидемиологических данных и подтверждали путем обнаружения антител методами ИФА (тест-система иммуноферментная «ДС-ИФА-ВИЧ-АГАТ-СКРИН») и иммунного блоттинга на тест-системе NewLavBlot 1 к белкам вируса иммунодефицита человека I типа.

Иммунологическое исследование крови проводили для определения количества CD4+ лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией методом проточной цитометрии с применением трехцветного флуоресцентного реагента Becton Dickinson Tri TESTCDS FITC/ CD4 PE/ CD45 PerCP. Абсолютное количество клеток определяли с помощью программного обеспечения MultiSET.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) оценивали на основании пробы Манту с двумя туберкулиновыми единицами (ТЕ), для чего использовали готовую форму – стандартный раствор туберкулина. Кожный тест Манту считали сниженным при полном отсутствии инфильтрата или гиперемии, или при уколочной реакции в 1-2 мм.

При онихомикозе тербинафин назначали по 250 мг один раз в день ежедневно, итраконазол – по 200 мг один раз в день ежедневно, флуконазол – по 150 мг один раз в неделю. Предварительные результаты лечения оценивали на 24 неделе наблюдения. При отсутствии микологического выздоровления к этому периоду пациентам продолжали непрерывное лечение до 48 недель или до клинического выздоровления в сочетании с отрицательными результатами микологического исследования, отдаленные результаты оценивали на 72 неделе наблюдения. При отрицательных результатах микологического исследования на 24 неделе (микологическое выздоровление) пациенты продолжали местное лечение до полного выздоровления. В случае последующего выявления положительных результатов при микроскопической и/или культуральной диагностике данное состояние расценивали как рецидив заболевания. Все больные проводили механическую подчистку пораженных ногтевых пластинок с последующей профилактической

ской обработкой спреем, содержащим производное ундециленовой кислоты (Рис.1)

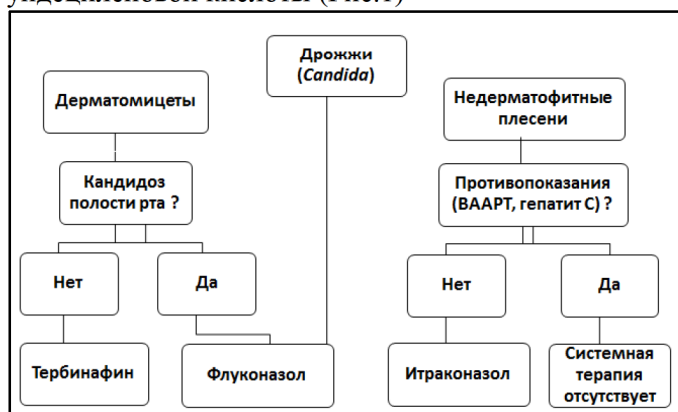


Рис. 1. Алгоритм назначения противогрибковой терапии при онихомикозе у разных категорий больных.

Критериями успешной терапии на первоначальном этапе (24 недели) являлись отрицательные результаты микологического исследования (микроскопия + посев); в последующие периоды (включая 72 неделю наблюдения) – сочетание клинического излечения и отрицательных результатов микологического исследования. При анализе данных был определен доверительный интервал полученных значений при доверительной вероятности 0,9.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина онихомикоза стоп и кистей у ВИЧ-позитивных пациентов имела свои особенности. У больных онихомикозом стоп нормотрофический и гиперкератотический типы поражения ногтевых пластинок встречались чаще, чем онихолитический. При этом нормотрофический онихомикоз стоп был основным клиническим вариантом, диагностированным более чем у половины обследованных. Ногтевые пластинки на правой стопе поражались несколько чаще, чем на левой. Как на правой, так и на левой стопе одна и две ногтевые пластинки поражались с частотой от 11% до 17%, три и более – чаще, чем в половине случаев. Глубина поражения более одной трети превалировала у обследованных больных и составляла более 60% (табл. 1).

Во всех случаях онихомикоза кистей среди пациентов обследуемой группы наблюдали тяжелую форму заболевания с дистальным, более 1/3, или тотальным поражением трех и более ногтевых пластинок. Онихомикоз кистей во всех случаях сочетался с онихомикозом стоп.

При диагностике онихомикоза стоп отрицательные результаты культурального исследования были получены у 20,29±13,19% больных. Дерматомицеты являлись наиболее распространенными возбудителями онихомикоза стоп, из них *Trichophyton rubrum* был основной причиной грибкового поражения ногтевых пластинок стоп. *Candida albicans* поражали ногтевые пластинки стоп в 8,57±7,78% случаев, а

ногтевые пластинки кистей – в 25±35,61%. *Aspergillus* spp. были возбудителями онихомикоза ногтевых пластинок стоп в 11,43±8,85% исследований, а ногтевых пластинок кистей – в 50±35,61%. *Trichophyton mentagrophytes* поражал 5,71±6,45% лиц с онихомикозом стоп (табл. 2).

Таблица 1  
Клинические особенности онихомикоза стоп у ВИЧ-инфицированных больных

Клинические особенности онихомикоза стоп	Всего (n=35)	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
<b>Тип поражения ногтевых пластинок</b>		
Нормотрофический	21	60±13,62
Гиперкератотический	12	34,29±13,19
Онихолитический	2	5,71±6,45
<b>Количество пораженных ногтевых пластинок: правая стопа</b>		
Одна	4	11,43±8,85
Две	5	14,29±9,72
Три и более	20	57,14±13,75
<b>Количество пораженных ногтевых пластинок: левая стопа</b>		
Одна	6	17,14±10,48
Две	5	14,29±9,72
Три и более	18	51,43±13,9
<b>Глубина поражения ногтевых пластинок</b>		
До 1/3 ногтевой пластинки	13	37,14±13,44
Более 1/3 ногтевой пластинки	22	62,86±13,44

Таблица 2  
Результаты микологического исследования у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Результаты микологического исследования	Число обследованных больных (n=35)			
	Онихомикоз стоп (n=35)		Онихомикоз кистей (n=4)	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
Микроскопия +	33	94,29±6,45	4	100±0
Посев <i>T. rubrum</i>	18	51,86±13,75	1	25±35,61
Посев <i>Trichophyton</i> spp.	1	2,86±4,64	0	0±0
Посев <i>C. albicans</i>	3	8,57±7,78	1	25±35,61
Посев <i>Aspergillus</i> spp.	4	11,43±8,85	2	50±35,61
Посев <i>T. mentagrophytes</i>	2	5,71±6,45	0	0±0
Посев -	7	20,29±13,19	0	0±0
Итого больных	35	94,29±6,45	4	100±0

Большинство больных с ВИЧ-инфекцией и онихомикозом стоп получало системно тербинафин (40%), реже – итраконазол (23%) и флуконазол (17%), только местные антимикотики – 20% лиц с онихомикозом стоп. При онихомикозе кистей два пациента получали системную терапию тербинафином, два – итраконазолом, монотерапию наружными препаратами данной категории больных не назначали (Рис.2).

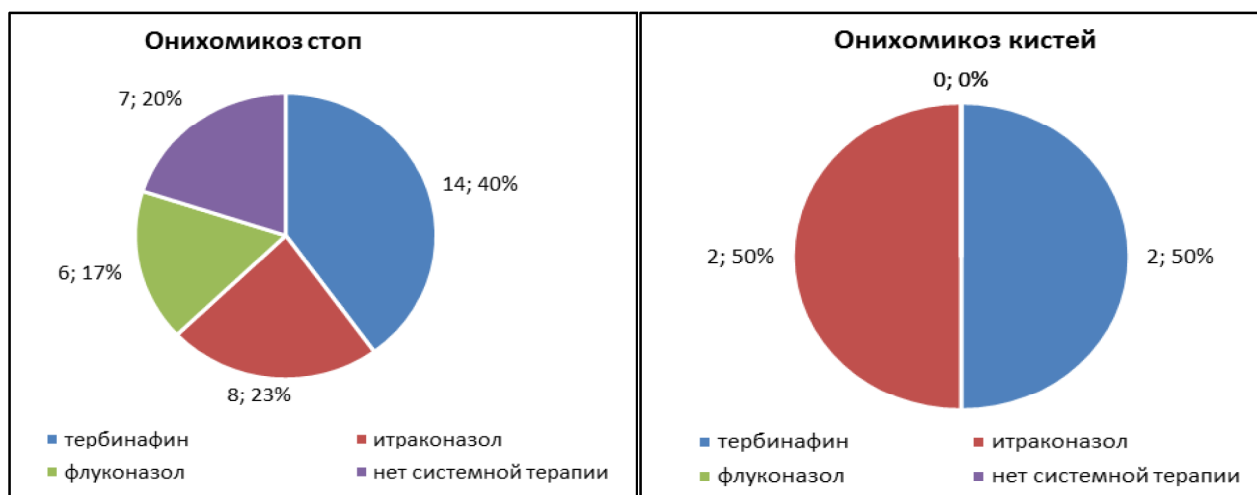


Рис. 2. Системная терапия у больных с онихомикозом стоп и кистей.

Наибольшее количество больных с микологическим выздоровлением на 24 неделе исследования отмечали среди лиц, получавших тербинафин, – 71,43±19,85%. К этому периоду наблюдения отрицательные результаты микологического исследования на фоне терапии итраконазолом были достигнуты у 62,5±28,16% человек. Микологическое выздоровление при использовании флуконазола к 24 неделе наблюдения было получено у 16,67±25,02% пациентов. В целом при лечении системными антимикоти-

ками на 24 неделе лабораторно микоз не подтвердился у 57,14±15,38%, при проведении только наружной терапии – у такого же количества больных (57,14±30,76%). Достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) на 24 неделе лечения получены среди пациентов, получавших тербинафин, в сравнении с флуконазолом, где результаты были значительно ниже (табл.3).

Таблица 3

**Результаты лечения онихомикоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида терапии в целом по группе**

Системный антимикотик	24 недели		72 недели				Рецидив (72 недели)			
	Микологическое выздоровление		Клиническое выздоровление		Микологическое выздоровление				Полное выздоровление	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
<b>Онихомикоз стоп</b>										
Тербинафин (n=14)	10	71,43±19,85	3	28,57±19,85	8	57,14±21,76	4	35,71±21,07	9	64,29±21,07
Итраконазол (n=24)	5	62,5±28,16	3	37,5±28,16	3	37,5±28,16	2	25±25,18	4	50±29,08
Флуконазол (n =6)	1	16,67±25,02	2	33,33±31,66	2	33,33±31,66	2	33,33±31,66	4	66,67±31,66
Итого с применением системной терапии (n=28)	16	57,14±15,38	8	28,57±14,05	13	46,43±15,49	8	28,57±14,05	17	60,71±15,18
Нет системной терапии (n=7)	4	57,14±30,76	1	14,29±21,76	2	28,57±28,08	1	14,29±21,76	5	71,43±28,08
Итого (n=35)	20	57,14±13,75	9	25,71±12,16	15	42,86±13,75	9	25,71±12,16	22	62,86±13,44
<b>Онихомикоз кистей</b>										
Тербинафин (n=2)	1	50±58,16	1	50±58,16	1	50±58,16	1	50±58,16	1	50±58,16
Итраконазол (n =2)	1	50±58,16	0	0±0	0	0±0	0	0±0	2	100±0
Итого с применением системной терапии (n=4)	2	50±41,12	1	25±35,61	1	25±35,61	1	25±35,61	3	75±35,61
Нет системной терапии (n=0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого (n=4)	2	50±41,12	1	25±35,61	1	25±35,61	1	25±35,61	3	75±35,61

В конце периода наблюдения (на 72 неделе) полное выздоровление было достигнуто у меньшего количества больных: у 28,57±19,85% получавших тербинафин при онихомикозе стоп, и у 50±58,16% –

при онихомикозе кистей; у 25±25,18% получавших итраконазол при онихомикозе стоп и у 0±0% – при онихомикозе кистей; у 33,33±31,66% получавших флуконазол при онихомикозе стоп, при онихомикозе

костей данный препарат в качестве системной терапии не назначали. По результатам лечения, полученным на 72 неделе исследования, достоверно значимых различий в эффективности препаратов не выявлено (при  $p < 0,05$ ).

Вид возбудителя онихомикоза значимо (при  $p < 0,05$ ) влиял на эффективность терапии только на 24 неделе исследования при показателях микологического выздоровления. При поражении ногтей грибами-дерматофитами данные показатели были выше, чем при другой этиологии онихомикоза.

По результатам лечения онихомикоза к завершению периода наблюдения в зависимости от вида возбудителя полное выздоровление при поражении грибами *T. rubrum* достигнуто у 26,67±18,78%. При поражении ногтевых пластинок стоп *C. albicans* вылечились 33,33±44,77% лиц. При поражении ногтевых пластинок *Aspergillus* spp. полного излечения не было получено ни у одного из пациентов. При поражении ногтевых пластинок кистей полного выздоровления достиг один из четырех пациентов с положительным результатом микроскопической диагностики и отрицательным результатом культурального исследования. На 72 неделе исследования вид возбудителя онихомикоза достоверно (при  $p < 0,05$ ) не влиял на эффективность проводимого лечения (табл. 4).

Одним из важных факторов, влияющих на результаты лечения поверхностных грибковых заболе-

ваний у ВИЧ-позитивных больных, является выраженность иммуносупрессии (табл. 5).

Таблица 4

**Результаты лечения онихомикоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от возбудителя**

Результаты микологического исследования	Число обследованных больных (онихомикоз стоп n=35, онихомикоз кистей n=4) Полное выздоровление (72 недели наблюдения)			
	Онихомикоз стоп		Онихомикоз кистей	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
Микроскопия +	8	24,24±12,27	1	25±35,61
Посев <i>T. rubrum</i>	4	26,67±18,78	0	0±0
Посев <i>Trichophyton</i> spp.	0	0±0	0	0±0
Посев <i>C. albicans</i>	1	33,33±44,77	0	0±0
Посев <i>Aspergillus</i> spp.	0	0±0	0	0±0
Посев ( <i>T. violaceum</i> )	0	0±0	0	0±0
Посев ( <i>T. tonsurans</i> )	1	50±58,16	0	0±0
Посев -	3	25±20,56	1	100±0
Итого полное выздоровление	9	25,71±12,16	1	25±35,61

Таблица 5

**Результаты лечения онихомикоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида терапии и маркеров иммунокомпрометированности**

Системный антимикотик	Полное выздоровление 72 недели наблюдения							
	CD4 менее 400 (n=21)		ГЗТ кожный тест снижен (n=18)		Лимфоаденопатия (n=19)		Кандидозный стоматит (n=20)	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
<b>Онихомикоз стоп</b>								
Тербинафин	2	22,22±22,8	2	22,22±22,8	2	20±20,81	2	28,57±28,08
Итраконазол	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0
Флуконазол	1	33,33±44,77	0	0±0	0	0±0	1	20±29,43
Итого с применением системной терапии	3	18,75±16,05	2	12,5±13,6	2	11,76±12,85	3	18,75±16,05
Нет системной терапии	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0
Итого полное выздоровление	3	14,29±12,57	2	11,11±12,19	2	10,53±11,58	3	15±13,13
<b>Онихомикоз кистей</b>								
Тербинафин	1	50±58,16	0	0±0	1	50±58,16	0	0±0
Итраконазол	0	0±0	0	0±0	0	0±0	0	0±0
Флуконазол	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого с применением системной терапии	1	25±35,61	0	0±0	1	25±35,61	0	0±0
Нет системной терапии	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого полное выздоровление	1	25±35,61	0	0±0	1	25±35,61	0	0±0

Значительных различий в полном выздоровлении пациентов с онихомикозом стоп на 72 неделе лечения в зависимости от того или иного маркера иммунокомпрометированности не наблюдали. При использовании системных противогрибковых препаратов в случае снижения CD4 лейкоцитов менее 400 и сопутствующем кандидозном стоматите полное выздоровление было достигнуто у 18,75±16,05% больных; при лимфоаденопатии – у 11,76±12,85%. При онихомикозе кистей в случае снижения гиперчувствительности замедленного типа и сопутствующем кандидозном стоматите данные значения были равны нулю.

Достоверные отличия (при p<0,05) выявлены при лечении пациентов без маркеров иммунокомпрометированности и при наличии таковых.

В течение всего периода исследования в случае отсутствия иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ показатели микологического, клинического и полного выздоровления оказались значительно выше. Так, например, полное выздоровление на 72 неделе наблюдения было получено у 7,69±12,16% больных, имевших одновременно все четыре маркера, и у 66,67±25,84% – без признаков иммунокомпрометированности (табл. 6).

В общей сложности при наличии маркеров иммунокомпрометированности показатели полного выздоровления оставались на низком уровне. Напротив, частота рецидива онихомикоза оставалась высокой и колебалась от 71% до 100% в целом по группе (табл. 7).

Таблица 6

Результаты лечения онихомикоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от маркеров иммунокомпрометированности или их отсутствия

Маркеры иммуносупрессии	24 недели		72 недели				Рецидив			
	Микологическое выздоровление		Клиническое выздоровление		Микологическое выздоровление				Полное выздоровление	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
CD4 (n=21)	10	47,62±17,93	2	9,52±10,54	6	28,57±16,22	2	9,52±10,54	15	71,43±16,22
ГЗТ (n=18)	9	50±19,39	1	5,56±8,88	4	22,22±16,12	1	5,56±8,88	14	77,78±16,12
Лимфоаденопатия (n=19)	9	47,37±18,83	2	10,53±11,58	6	31,58±17,53	2	10,53±11,58	15	78,95±15,38
Кандидозный стоматит (n=20)	7	35±17,55	2	10±11,04	3	15±13,13	2	10±11,04	16	80±14,7
Все 4 маркера одновременно (n=13)	5	38,46±22,19	1	7,69±12,16	2	15,38±16,46	1	7,69±12,16	11	84,62±16,46
Без маркеров (n=9)	8	88,89±17,24	6	66,67±25,84	7	77,78±22,8	6	66,67±25,84	2	22,22±22,8

Таблица 7

Частота рецидива онихомикоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вида терапии и маркеров иммунокомпрометированности

Системный антимикотик	Рецидив 72 недели							
	CD4 менее 400 (n=21)		ГЗТ кожный тест снижен (n=22)		Лимфоаденопатия (n=22)		Кандидозный стоматит (n=26)	
	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9	Абс.	% и интервал при доверительной вероятности 0,9
<b>Онихомикоз стоп</b>								
Тербинафин	7	77,78±22,8	8	88,89±17,24	8	80±20,81	6	85,71±21,76
Итраконазол	3	75±35,61	3	75±35,61	3	75±35,61	3	75±35,61
Флуконазол	1	33,33±44,77	2	66,67±44,77	3	100±0	3	60±36,04
Итого с применением системной терапии	11	68,75±19,06	13	81,25±16,05	14	82,35±15,21	12	75±17,81
Нет системной терапии	4	80±29,43	1	50±58,16	1	50±58,16	4	100±0
Итого рецидив	15	71,43±16,22	14	77,78±16,12	15	78,95±15,38	16	80±14,7
<b>Онихомикоз кистей</b>								
Тербинафин	1	50±58,16	1	100±0	1	50±58,16	1	100±0
Итраконазол	2	100±0	2	100±0	2	100±0	2	100±0
Флуконазол	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого с применением системной терапии	3	75±35,61	3	100±0	3	75±35,61	3	100±0
Нет системной терапии	0	0	0	0	0	0	0	0
Итого рецидив	3	75±35,61	3	100±0	3	75±35,61	3	100±0

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина онихомикоза при сопутствующей иммуносупрессии, в частности при ВИЧ, разнообразна. Часто мы сталкиваемся с описанием онихомикоза при этой патологии без выраженного гиперкератоза. Ряд авторов описывает клинику онихомикоза у молодых больных, характерную для пожилых пациентов без иммуносупрессии [3]. В проведенном исследовании мы наблюдали большинство пациентов с нормотрофическим типом поражения ногтевых пластинок на стопах и кистях. Лишь у небольшого количества больных выявили онихолизис, а гиперкератотические формы онихомикоза встречались у трети обследованных.

Этиология онихомикоза при сопутствующей ВИЧ-инфекции является предметом различных исследований. В ряде публикаций показано, что наиболее частым видом дерматомицетов, вызывающих поражение ногтевых пластинок, оказывается *Trichophyton rubrum* [5]. Среди обследованных нами лиц в группе больных с ВИЧ-инфекцией дерматомицеты также были наиболее распространенными возбудителями онихомикоза стоп, из них чаще всего выделяли *T. rubrum*. *Aspergillus* spp. были возбудителями 11,43±8,85% случаев онихомикоза стоп, а также у 2 из 4 пациентов с онихомикозом кистей. *Candida albicans* поражали ногти стоп в 8,57±7,78% случаев, а также у 1 из 4 больных онихомикозом кистей.

Вопросы эффективности терапии онихомикоза в последнее время дискутируется все чаще. При рецидивирующем и рецидивирующем онихомикозе следует учитывать возбудителя заболевания, его чувствительность к противогрибковым препаратам, соматическое состояние пациента, а также тяжесть основного заболевания [2]. Наиболее часто рекомендуют прерывистое введение итраконазола или постоянный прием тербинафина в сочетании с местной противогрибковой терапией. Однако следует ожидать рецидив онихомикоза, и обычно необходима длительная схема лечения [6].

При изучении результатов терапии системными противогрибковыми препаратами было выявлено, что полное выздоровление к 72 неделе исследования достигнуто почти у 30% больных, а без ее использования – лишь у 14%. Результаты лечения, полученные на 72 неделе наблюдения, значимо не отличались друг от друга (при  $p < 0,1$ ) вне зависимости от используемого препарата.

По мнению многих авторов, при ВИЧ-инфекции снижается чувствительность к туберкулину [7]. На

ранних стадиях ВИЧ-инфекции положительную реакцию на пробу Манту 2ТЕ выявляют у 75% пациентов, а на поздних стадиях – у 6,7% [8]. В данном исследовании снижение чувствительности на туберкулин расценивали как маркер иммунокомпрометированности и оценивали результаты лечения онихомикоза. При снижении теста на гиперчувствительность замедленного типа получены одни из самых низких результатов излеченности – чуть более 10% пациентов.

Gupta A.K. и соавторы считают, что одним из предрасполагающих факторов, способствующих течению онихомикоза у ВИЧ-инфицированных людей, является снижение количества CD4-лимфоцитов до 370 и менее [9]. В проведенном нами исследовании у больных с ВИЧ-инфекцией и снижением уровня CD4-лимфоцитов менее 400 на мкл/мл ( $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ) полное выздоровление к окончанию периода наблюдения достигнуто лишь у 14,29±12,57%. По мнению Šembera, M., Radochová, V., Slezák, R. (2015) кандидоз полости рта является одним из наиболее частых инфекционных процессов в данной локализации среди ВИЧ-позитивных лиц [10]. Частота поверхностного кандидоза увеличивается с нарастанием степени тяжести иммуносупрессии. У пациентов с кандидозным стоматитом успешные результаты лечения онихомикоза не превышали 15%.

## ВЫВОДЫ

1. У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов онихомикоз протекал по нормотрофическому варианту с глубоким поражением более трех ногтевых пластинок одновременно.

2. Дерматомицеты, преимущественно *Trichophyton rubrum*, были наиболее распространенными возбудителями онихомикоза стоп.

3. У ВИЧ-инфицированных пациентов с онихомикозом стоп полное выздоровление на 24 неделе лечения наблюдали при использовании тербинафина (71%) и итраконазола (63%), достоверно реже – при применении флуконазола (17%).

4. На 72 неделе после начала лечения онихомикоза стоп частота полного выздоровления составила 25-33%, без значимого различия эффективности применяемых препаратов.

5. При наличии отражающих тяжесть ВИЧ-инфекции маркеров иммуносупрессии частота рецидива онихомикоза стоп составила 71-80%

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta A.K., Talukder M., Venkataraman M. Review of the alternative therapies for onychomycosis and superficial fungal infections: posaconazole, fosravuconazole, voriconazole, oteseconazole. *Int. J. Dermatol.* 2021. doi: 10.1111/ijd.15999
2. Gupta A.K., Venkataraman M. A paradigm shift in the treatment and management of onychomycosis. *Skin Appendage Disord.* 2021; 7: 351-358. doi: 10.1159/000516112
3. Lim S.S., Ohn J., Mun J.-H. Diagnoses of onychomycosis: from conventional techniques and dermoscopy to artificial intelligence. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 637216. doi: 10.3389/fmed.2021.637216
4. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., 2017; 29 с. [Klimko N.N. Mycoses: diagnosis and treatment. Guide for doctors. M., 2017; 29 p. (In Russ)].
5. Da Silva B.C.M., Paula C.R., Auler M.E., et al. Dermatophytosis and immunovirological status of HIV-infected and AIDS patients from Sao Paulo city, Brazil. *Mycoses.* 2014; 57 (6): 371-6. doi: 10.1111/myc.12169
6. Appelt L., Nenoff P., Uhrlaß S., et al. Terbinafin-resistente dermatophyten und onychomykose durch *Trichophyton rubrum*. *Hautarzt.* 2021; 72: 868-877. doi.org/10.1007/s00105-021-04879-1
7. Проценко О.А., Борисенко А.В. Менеджмент дерматомикозов кожи у ВИЧ-позитивных больных. *Таврич. мед.-биологич. вестн.* 2009; 12 (4): 48. [Protsenko O.A., Borisenko A.V. Management of dermatomycosis of the skin in HIV-positive patients. *Tavrish. med.-biologich. vestn.* 2009; 12 (4): 48 (In Russ)].
8. Калмыкин А.В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2010; 21с. [Kalmyki A.V. Tuberculin diagnostics in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in combination with HIV-infection: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences, M., 2010; 21 p. (In Russ)].
9. Gupta A.K., Taborda P., Taborda V., et al. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int. J. Dermatol.* 2000; 39 (10): 746-53. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00012.x
10. Šembera M., Radochová V., Slezák R. Dental and oral lesions in HIV-positive individuals in East Bohemia-Czech Republic, Single Centre Experience. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2015; 58 (4):123-7. doi: 10.14712/18059694.2016.3

Поступила в редакцию журнала 04.03.2022

Рецензент: Н.Н. Клишко