

УДК 616.993.19

## **ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРИПТОСПОРИДИОЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД**

**Карташев В.В., Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Пономаренко Я.В., Малышева М.И.**

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

Криптоспоридиоз является третьей по значимости оппортунистической инфекцией вслед за пневмоцистной пневмонией и туберкулезом у больных ВИЧ/СПИД. В научной литературе представлены лишь единичные случаи описания больных ВИЧ-инфекцией, у которых криптоспоридиоз был первым и, на определенном этапе, единственным вторичным заболеванием. В силу того, что используемые в повседневной работе методы диагностики этой инфекции несовершенны, она редко распознается в медицинской практике в Российской Федерации. В связи с этим большинство врачей плохо информированы о вариантах клинических проявлений криптоспоридиоза. Данный обзор ставит целью восполнить существующий пробел. Приведенные данные о клинических проявлениях криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией получены разными авторами, в разных географических и климатических зонах, в странах с разным экономическим уровнем развития и зависящим от него уровнем медицинского обслуживания.

Ключевые слова: криптоспоридиоз, клинические проявления, ВИЧ-инфекция.

## **VARIANTS OF CRYPTOSPORIDIOSIS CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH HIV/AIDS**

**Kartashev V.V., Ambalov Yu.M., Dontsov D.V., Ponomarenko Ya.V., Malysheva M.I.**

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d\_dontcov@mail.ru*

Cryptosporidiosis is the third of the most important opportunistic infections in patients with HIV / AIDS following after *Pneumocystis carinii* pneumonia and tuberculosis. The scientific literature presents only isolated cases describing patients with HIV infection who have cryptosporidiosis was the first and, at some point, only a secondary disease. Due to the fact that laboratory methods of the infection are not sensitive enough, it is rarely detected in the medical practice in Russia. In this regard, the majority of physicians are not well informed about variants of cryptosporidiosis clinical manifestation. The review aims to fill the existing gap. The data of the clinical manifestations of cryptosporidiosis in patients with HIV infection were obtained by different authors in different geographical and climatic zones in countries with different economic development level and beyond his level of medical care.

Keywords: cryptosporidiosis, clinical manifestation, HIV/AIDS.

Самым частым клиническим проявлением криптоспоридиоза у больных как с иммунодепрессией, так и без нее является диарея. Именно обнаружение этого симптома у больных ВИЧ-инфекцией чаще всего является поводом для специального лабораторного обследования, что и приводит в части случаев к установлению диагноза.

Практически во всех публикациях при описании клинической картины криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией, среди которых абсолютное большинство представляли больные СПИД, диарея была единственным обсуждаемым симптомом. Это обусловлено тем, что у больных СПИД одновременно имеется несколько вторичных заболеваний, симптоматика которых не позволяет уверенно связывать ни одно из отдельно взятых клинических проявлений с конкретной болезнью. Только тогда, когда эти болезни поражают разные органы или системы,

наличие признаков, присущих поражению какого-либо отдельного органа, дает возможность клинической оценки его состояния. При криптоспориidioзе таким проявлением является диарея. В литературе представлены описания лишь единичных больных, у которых криптоспориidioз был первым и, на определенном этапе, единственным вторичным заболеванием. Подобных описаний среди большого объема публикаций, посвященных криптоспориidioзу у больных СПИД, удалось обнаружить только три [40, 47].

Классической для криптоспориidioза у больных СПИД считается диарея, характеризующаяся обильным водянистым стулом. В испражнениях иногда обнаруживали слизь, гораздо реже – эритроциты и лейкоциты. Диарея иногда приводит к потере массы тела больного, что связывают с обезвоживанием или нарушением усвоения пищи. Другими менее частыми клиническими проявлениями являются рвота (до 51 % больных), боли в животе (до 45 % больных) и умеренно повышенная температура (до 36 % больных). Описаны также боли в мышцах, общая слабость, недомогание, головная боль, анорексия [2, 38].

Выраженность указанных симптомов может быть более и менее яркой у каждого больного и не всегда соответствует интенсивности выделения ооцист с испражнениями. Продолжительность болезни и ее исход также подвержены вариациям, которые зависят от состояния иммунитета у заболевшего. Наиболее тяжелым продолжительным и злокачественным течением характеризуется криптоспориidioз у больных в терминальной стадии ВИЧ-инфекции – СПИД. У здоровых в остальных отношениях людей без иммунодепрессии болезнь имеет острое течение и завершается спонтанным выздоровлением.

Как и при многих других болезнях, бывают исключения из правил и при криптоспориidioзе. Так, у больных с клиническими и лабораторными признаками СПИД описано спонтанное полное выздоровление после нескольких месяцев диареи и прекращение выделения ооцист возбудителя с калом. Напротив, у больных без признаков иммунодефицита встречались затяжные формы инфекции. Очень легкие и бессимптомные формы инфекции наблюдались как у больных СПИД, так и у здоровых в остальных отношениях людей [2].

При крайне выраженных формах нарушения иммунитета инфекция не ограничивается поражением только тонкой кишки. У больных СПИД описаны поражения желчного пузыря и холангит с выявлением паразита в эпителиальных клетках [38]. Паразитарное поражение органов дыхания проявляется упорным кашлем, одышкой, бронхолитом, пневмонитом. Диарея и поражение органов дыхания как проявление криптоспориidioза были описаны у больных корью вследствие транзиторной иммунодепрессии [1].

Существующие представления о клинической картине криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией формировались в основном на материале больных со СПИД. Постепенно утвердилась точка зрения, что болезнь возможна только у больных СПИД с диареей и концентрацией CD4+ лимфоцитов менее  $0,05 \times 10^9/\text{л}$  [41]. Использование для диагностики криптоспоридиоза микроскопии испражнений после их окраски на кислотоустойчивые микроорганизмы, которая характеризуется малой чувствительностью, а поэтому дает возможность обнаружить ооцисты криптоспоридий только при их высокой концентрации, т.е. у больных с наиболее тяжелыми формами болезни, в обязательном порядке следует учитывать при анализе клинических проявлений криптоспоридиоза, представленных в литературе.

Все указанные особенности не могли не оказать влияние и на результаты оценки прогноза. Понятно, что выявление криптоспоридиоза у больного СПИД в терминальной стадии формировало представление о нем, как об исключительно злокачественном заболевании. Для иллюстрации этого положения могут быть приведены данные о том, что у 85 % больных СПИД криптоспоридиоз был выявлен только после появления других вторичных заболеваний. Одновременно следует принять во внимание точку зрения того же автора, что даже у больных СПИД криптоспоридиоз способен протекать с длительными ремиссиями и даже завершаться полным выздоровлением [14].

У больных ВИЧ-инфекцией клинические проявления криптоспоридиоза могут варьировать в широком диапазоне. На материале 128 больных криптоспоридиозом, который был выявлен у 5 % обследованных больных ВИЧ-инфекцией без иммунодепрессии и у 21 % больных в стадии СПИД в Лондоне, С. Blanshard с соавт. [3] определили четыре варианта клинического течения. Транзиторные клинические проявления наблюдались у 28,7 % больных. Средний срок жизни больных с транзиторными проявлениями составил 36 недель. Фульминантное течение имело место в 7,8 % случаев. Оно характеризовалось обильной водной диареей и наблюдалось у больных с концентрацией CD4+ лимфоцитов менее 50/мкл, а средний срок жизни больных составлял в среднем 5 недель. У 59,7 % больных ВИЧ-инфекцией криптоспоридиоз имел хроническое течение (средний срок жизни 20 недель), а у 3,9 % – не сопровождался никакими клиническими проявлениями. Авторы сделали заключение, что криптоспоридиоз у больных ВИЧ-инфекцией может быть охарактеризован как гетерогенное заболевание.

Несколько лет спустя другая группа ученых, но уже из США, представила результаты своих наблюдений и тоже описала четыре варианта проявлений криптоспоридиоза у 83 больных СПИД [27]. Самый частый из вариантов они обозначили как хроническую диарею (36 % больных), за ним следовал холероподобный вариант (33 %), затем транзиторная диарея (15 %) и

рецидивирующий вариант (15 %). Больные криптоспоридиозом погибали намного раньше, чем больные ВИЧ без криптоспоридиоза, в среднем через 240 дней и 666 дней, соответственно. На исход болезни не оказывали влияния пол, раса, употребление наркотиков. Самым частым сопутствующим криптоспоридиозу заболеванием был кандидоз пищевода, что является свидетельством выраженного иммунодефицита. При гистологической оценке интенсивности поражения и колонизации криптоспоридиями слизистой кишечника не удалось установить их связи с выраженностью клинических проявлений. Ученые обратили внимание, что антиретровирусная терапия, проводимая больному ВИЧ-инфекцией, приводила к выздоровлению и от криптоспоридиоза.

Несколько позже эта же группа исследователей представила данные параллельного изучения клиники и гистологических изменений в кишечнике при криптоспоридиозе у 37 больных СПИД [26]. Они обратили внимание на то, что кроме поражения тонкой кишки у 40 % больных в процесс вовлекается и желудок, а у 74 % – слизистая толстого кишечника. Изменения в двенадцатиперстной кишке были обнаружены у 93 % больных, но в 37 % случаев дуоденита параллельно выявлялись убедительные данные в пользу цитомегаловирусной инфекции. Констатируя, что у больных криптоспоридиозом наблюдается достаточно вариабельное по выраженности воспалительное поражение слизистой кишечника, авторы отметили, что такое же поражение способны вызывать и некоторые другие микроорганизмы.

Ретроспективный анализ дальнейшей судьбы 30 больных ВИЧ-инфекцией с криптоспоридиозом (26 мужчин и 4 женщины), которые получали лечение паромомицином, был выполнен исследователями из Германии [20]. Персистирующая диарея имела место у 15 (50 %) больных, у 2 (7 %) больных криптоспоридиоз не сопровождался клиническими проявлениями, у 7 (23 %) болезнь протекала с рецидивами и ремиссиями, а у 5 (17 %), судьба еще одного больного по непонятной причине не оговаривалась. За время наблюдения (от 1 до 22 месяцев) умерли 15 (50 %) больных, из них 5 (17 %) с выраженной кахексией. Средний срок жизни составил около года. Авторы отметили, что у половины больных помимо криптоспоридиоза были выявлены другие инфекционные причины поражения кишечника, что оказывало отрицательное влияние на прогноз. Поражение желчевыводящих путей наблюдалось у 17 (57 %) больных, но согласно представленным данным это не отражалось на продолжительности их жизни. Из 21 больного, которым назначали паромомицин, положительный клинический эффект был отмечен у 13 (62 %), что выразилось в большей выживаемости пациентов. Существенным выводом авторов было то, что выраженность иммунодепрессии не коррелировала с

интенсивностью диареи, с терапевтическим эффектом паромомицина и с плохим прогнозом при множественных инфекционных поражениях кишечника.

Еще одно исследование, проведенное в Лондоне, позволило отследить судьбу 38 ВИЧ инфицированных с криптоспоридиозом [28]. Было установлено, что клиническая ремиссия криптоспоридиоза наблюдалась всего у 11 (29 %) больных, но она существенно влияла на выживание. Средняя продолжительность жизни при наступлении ремиссии была 66 недель, а при ее отсутствии – 11,5 недель. Среднее содержание лимфоцитов крови у больных с клинической ремиссией было в два раза выше ( $1100 \times 10^6/\text{л}$ ), чем у больных без ремиссии ( $550 \times 10^6/\text{л}$ ). У 10 (26 %) больных криптоспоридиозом имел место холангит, по одному больному было выявлено с панкреатитом и холециститом. Авторы сделали вывод, что диарея при криптоспоридиозе не является признаком однозначно плохого прогноза.

Об этом свидетельствуют и другие публикации. В частности, приведено наблюдение, когда криптоспоридиоз у больного СПИД закончился полным выздоровлением и пациент прожил после этого еще три года [43]. Среди больных СПИД в Мексике самым частым проявлением была диарея [44]. На первом месте среди прочих возбудителей диареи оказались криптоспоридии (30 %). Прогноз определялся особенностями диареи. При хронической персистирующей диарее в течение года выживали 60 % больных, при периодической диарее с ремиссиями – 90 % больных, при острой диарее – 95 % больных.

Диарея была самым типичным проявлением СПИД в Эфиопии [30]. При этом частота обнаружения ооцисткриптоспоридий в испражнениях составила 39,7 %, а потеря массы у обследованных больных достигала 30–40 %.

В одной из ранних публикаций было проведено сравнение особенностей клинической картины СПИД у жителей Гаити с жителями Нью-Йорка и Калифорнии [19]. Такой особенностью была высокая частота диареи (95 %) среди больных СПИД жителей Гаити, сравнительно часто встречался и кандидозный эзофагит (88 %). Криптоспоридиоз был обнаружен у 31 % больных, несмотря на то, что диарея наблюдалась намного чаще. К другим часто выявляемым признакам можно было отнести потерю веса (95 %), слабость (95 %), длительную лихорадку (90 %), экзантему (54 %). Большинство случаев криптоспоридиоза было выявлено у городских жителей Гаити, где широко распространена мужская и женская проституция. У жителей Нью-Йорка СПИД сопровождался преимущественным поражением органов дыхания, лимфаденопатией, у них реже был выявлен туберкулез и поражения кишечника. Сравнительно более благоприятный прогноз у больных с криптоспоридиозом по

сравнению с пневмоцистной пневмонией и грибковым поражением легких был отмечен у больных СПИД в США [24].

Описана нозокомиальная вспышка криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией. В госпитале Копенгагена криптоспоридиозом были инфицированы 18 больных ВИЧ. Причиной заражения послужило использование кубиков льда из автомата по его производству. Один из больных криптоспоридиозом с психическими отклонениями брал лед своими руками, что послужило причиной заражения остальных пациентов, которые использовали лед для охлаждения напитков из того же контейнера. Изучение показало, что у 11 % пациентов со СПИД болезнь протекала бессимптомно, а 28 % больных выздоровели, несмотря на низкую концентрацию CD4<sup>+</sup> лимфоцитов [39]. Авторами была отмечена необычная деталь – большинство клинически проявляющихся форм криптоспоридиоза имели место у больных, получавших сульфаниламиды. Еще одной необычной находкой при изучении данной вспышки было то, что у больных СПИД инкубационный период криптоспоридиоза оказался в два раза больше, чем у больных без иммунодепрессии.

Интересное наблюдение было опубликовано группой итальянских исследователей [18]. Они каждые два месяца проводили обследование 35 детей, страдающих ВИЧ-инфекцией, а при выявлении диареи выполняли исследование испражнений на криптоспоридии. В итоге было выявлено 5 (14 %) детей с криптоспоридиозом. При этом у всех пяти детей имела место терминальная стадия ВИЧ-инфекции. Авторы указывают, что при криптоспоридиозе диарея имела более затяжной характер, чем при иных по этиологии причинах диареи.

Одно из первых свидетельств о возможности бессимптомного носительства криптоспоридий у больных ВИЧ-инфекцией было получено в Испании [17].

Отмечая, что даже у больных СПИД с выраженной иммунодепрессией криптоспоридиоз может характеризоваться благоприятным течением, авторы из Италии выполнили исследование ряда цитокинов [5]. Они нашли, что у больных криптоспоридиозом со стертыми клиническими проявлениями наблюдалось снижение интерлейкинов 4 и 10, а также повышение интерлейкинов 2 и 12. Это сопровождалось заметным снижением уровня фактора некроза опухоли альфа. Изученные показатели имели более отчетливую связь с характером клинических проявлений, чем показатели иммунного статуса.

После водной вспышки криптоспоридиоза в смешанной группе людей было установлено, что среди заболевших без ВИЧ-инфекции частота клинических проявлений составила 13,6 %, а среди больных ВИЧ-инфекцией – 30,7 % [38]. При этом серологические признаки

криптоспоридиоза были обнаружены у 51,2 % больных ВИЧ-инфекцией. Следовательно, часть этих пациентов болели криптоспоридиозом бессимптомно.

Серологические исследования с обнаружением антител к криптоспоридиям у больных ВИЧ-инфекцией ограничены, хотя и представляют особую ценность для изучения соотношения бессимптомных и клинически проявляющихся форм болезни, а также для оценки прогноза. Согласно данным авторов из США, полученным в последние годы [44], клинические и стандартные лабораторные методы диагностики оказались почти в 20 раз менее чувствительными, по сравнению с определением антител к криптоспоридиям. Среди обследованных авторами больных ВИЧ-инфекцией 59 % имели серологические признаки криптоспоридиоза. Авторы определили, что предполагаемая частота криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией составляет 230 случаев на 1000 больных ВИЧ-инфекцией в год. Из этого можно сделать вывод, что истинная частота стертых и бессимптомных форм криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией пока остается неустановленной.

Подавляющее число представленных в публикациях больных ВИЧ-инфекцией с диареей находились в далеко зашедшей или терминальной стадии болезни с низким содержанием в крови CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. У больных ВИЧ-инфекцией с умеренно нарушенным иммунным статусом на ранних стадиях ВИЧ-инфекции и без диареи изучение частоты криптоспоридиоза выполнялось крайне редко. При снижении CD4<sup>+</sup> лимфоцитов ниже уровня  $0,050 \times 10^9/\text{л}$  заметно увеличивается риск тяжелых проявлений болезни и длительного носительства криптоспоридий, а также риск внекишечных проявлений криптоспоридиоза, например, поражения желчевыводящих путей, поджелудочной железы, легких [22].

Авторы из США привели данные сравнения клиники криптоспоридиоза и состояния иммунной системы. Было показано, что при бессимптомном течении криптоспоридиоза средний уровень CD4<sup>+</sup> лимфоцитов был  $0,312 \times 10^9/\text{л}$ . У больных диареей этот показатель составлял всего  $0,057 \times 10^9/\text{л}$  [15]. Другие авторы по материалам многолетних наблюдений также подчеркивают существенную взаимосвязь между концентрацией CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, частотой паразитарных инфекций и диареи [36].

Крайне выраженная степень иммунодепрессии наблюдалась при криптоспоридиозе с диареей у больных ВИЧ-инфекцией в Уганде. Авторы приводят данные о среднем показателе CD4<sup>+</sup> лимфоцитов  $0,016 \times 10^9/\text{л}$  [4]. Эти данные показывают, что обследование было выполнено у больных в терминальной стадии СПИД.

У 75 % больных криптоспоридиозом с диареей, обследованных в Индии, наблюдалось низкая концентрация CD4<sup>+</sup> лимфоцитов (меньше  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), а среди больных без диареи

таковой был отмечен только у 22 % больных. Средние показатели концентрации CD4+ лимфоцитов в этих группах были  $0,145 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,312 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно [34]. В другой публикации из Индии по проблеме оппортунистических инфекций у больных СПИД приведены данные о сочетании паразитарной диареи (включая и криптоспоририоз) с уровнем CD4+ лимфоцитов крови, равном  $0,226 \times 10^9/\text{л}$  [45]. По данным исследования в Венесуэле строгая ассоциация криптоспоририоза с диареей была выявлена только у больных ВИЧ-инфекцией и содержанием CD4+ лимфоцитов менее  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  [8]. В Камбодже криптоспоририоз находится на втором месте после туберкулеза в структуре других оппортунистических инфекций, но у всех обследованных больных концентрация CD4+ лимфоцитов была меньше  $0,05 \times 10^9/\text{л}$  [23].

Ассоциация между обнаружением кишечных паразитов и диареей была предметом трехлетнего изучения в США [36]. Паразитарная инфекция была причиной 14,1 % эпизодов острой диареи и 34,8 % эпизодов хронической диареи. Среди больных с концентрацией CD4+ лимфоцитов выше  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  частота диареи составила 14 %, а при более низком показателе – 26,5 %. На первом месте среди прочих обнаруженных паразитов были криптоспоририи (до 12,9 %).

Чем ниже уровень CD4+ лимфоцитов у больного ВИЧ инфекцией, тем хуже прогноз при криптоспоририозе. Особенно неблагоприятными показателями для прогноза на момент установления диагноза криптоспоририоза у больных ВИЧ-инфекцией были снижение концентрации CD4+ лимфоцитов менее 53/мкл и гематокрита менее 37 %. В этом случае средняя продолжительность жизни составляла 204 дня, а если указанные показатели были выше указанного порогового уровня – 1119 дней [11]. Авторы также отметили, что если криптоспоририоз является первым из числа прочих клинических проявлений СПИД, то это также имеет плохое прогностическое значение.

Вопрос о механизмах диареи у больных криптоспоририозом неоднозначен [27]. Поражение кишечника, сопровождающееся диареей, наблюдается в результате ВИЧ энтеропатии, других инфекций (цитомегаловирус, *M. aviumintracellulare*), болезни Уиппла.

В подтверждение этой точки зрения могут быть приведены данные исследователей из Канады, которые не нашли отчетливой взаимосвязи между частотой энтеропатии у больных ВИЧ-инфекцией и обнаружением у них паразитарных инфекций [9].

Помимо криптоспоририид в испражнениях больных СПИД с диареей в южной Индии были обнаружены и другие паразиты [1]. Интересным оказалось то, что паразиты были выявлены у 43 % больных с частой диареей, у 65 % больных с редкой диареей и у 51 % больных без признаков поражения кишечника.



Высокая частота ассоциации криптоспоридиоза и ротавирусной инфекции при диарее у детей была установлена в Буркина Фасо [35]. На фоне лечения ингибиторами протеаз больных криптоспоридиозом с ВИЧ-инфекцией была отмечена интересная деталь. Испражнения становились оформленными, но частота стула оставалась выше нормы и составляла в среднем 2,3 раза в день [16].

В группе больных из Южной Африки со СПИД без диареи основной жалобой были боли в животе [37]. На первом месте среди всех причин этих болей был туберкулез кишечника, второе за ним место занимал криптоспоридиоз (25 %). Интерес к этой публикации связан с тем, что в сознании большинства врачей клинически проявляющийся криптоспоридиоз всегда ассоциировался только с диареей, а спектр всех возможных вариантов его клинических проявлений ранее никем не обсуждался. Точно также в абсолютном большинстве приведенных выше публикаций практически обойден вопрос о других вторичных заболеваниях, сопутствующих криптоспоридиозу.

Как показывают приведенные данные, обследования на криптоспоридиоз в подавляющем большинстве случаев были выполнены у больных ВИЧ-инфекцией с диареей, поэтому частота бессимптомных форм болезни остается мало изученной. Криптоспоридиоз наблюдался с одинаковой частотой у больных ВИЧ-инфекцией в Танзании при наличии диареи и при ее отсутствии [21]. Авторы подчеркнули существенную деталь – за всю историю изучения криптоспоридиоза больные ВИЧ-инфекцией без диареи практически никогда не подвергались систематическому и даже эпизодическому обследованию на криптоспоридиоз.

Между тем бессимптомные формы криптоспоридиоза у больных ВИЧ-инфекцией также описаны в литературе. Сероконверсия свидетельствовала о бессимптомной форме криптоспоридиоза у 36,5 % больных ВИЧ-инфекцией без диареи, которые заразились в результате водной вспышки криптоспоридиоза в Италии [38].

По материалам водной вспышки было показано, что диарея при криптоспоридиозе наблюдалась всего у 32 % ВИЧ-инфицированных и у 51 % «здорового» населения [15].

Кроме классических клинических проявлений криптоспоридиоза в виде диареи, у больных с иммунодефицитом болезнь может протекать атипично с иным характером поражения органов пищеварения или с поражением других органов и систем.

До 1997 года уже было описано 16 больных криптоспоридиозом, у которых поражение распространялось и на слизистую желудка [48]. Возможно, что сочетанное поражение желудка у больных криптоспоридиозом встречается гораздо чаще, чем распознается. Для установления

такого диагноза необходимо эндоскопическое исследование, биопсия, квалифицированное патоморфологическое заключение.

При комплексном обследовании 71 больного СПИД, который сопровождался проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, у 24 больных был выявлен криптоспоридиоз. Эндоскопическое исследование этих 24 больных позволило обнаружить у 16 (67 %) криптоспоридии в слизистой желудка. Лишь у небольшого числа этих больных имелись клинические проявления, которые могли быть расценены как симптомы гастрита. Авторы полагают, что между клиническими проявлениями, гистологическими изменениями слизистой и частотой обнаружения стадий жизненного цикла паразита в желудке связь отсутствует [42].

Поражение желудка при криптоспоридиозе у отдельных больных ВИЧ-инфекцией может приводить и к тяжелым осложнениям, таким как сужение антрального отдела и стеноз привратника [22, 32]. Стеноз выходного отдела желудка проявлялся тошнотой, повторной рвотой, а в результате это приводило к нарушению пассажа пищи, и развивалась кахексия.

Холангит, в частности, склерозирующий холангит, относится к числу часто встречающихся у больных СПИД осложнений, которые не оказывают существенного влияния на летальность, но значительно ухудшают качество жизни больных. В публикации из Великобритании приведены данные, что криптоспоридиоз был причиной поражения желчных протоков у 13 из 20 больных холангитом ВИЧ инфицированных [16].

После самой большой в истории криптоспоридиоза вспышки в Милуоки было отмечено особенно частое поражение желчевыводящих путей при криптоспоридиозе на прогноз у больных СПИД [46]. Авторы обнаружили поражение желчевыводящих путей у 24 (26 %) больных криптоспоридиозом, из них у 21 больного концентрация CD4+ лимфоцитов была крайне низкой и не превышала  $0,05 \times 10^9/\text{л}$ . Наличие симптомов холецистита, по их данным, было плохим прогностическим признаком. Только 4 (17 %) больных из этой группы выжили более года, в то время как без симптомов холецистита больше года прожили 30 (52 %) человек из 58. В целом, при концентрации CD4+ лимфоцитов менее  $0,05 \times 10^9/\text{л}$  в течение года умерли 72 % больных, а при более высокой концентрации – всего 25 %. Неблагоприятными прогностическими признаками также были тошнота, рвота и более старший возраст.

Трудно судить, связан ли плохой прогноз при развитии холангита с нарушением функции желчевыводящих путей. Существует точка зрения, что холангит выступает в роли индикатора тяжелых нарушений со стороны иммунной системы и развивается у больных с содержанием CD4+ лимфоцитов менее 50 в  $\text{мм}^3$  [22]. Были получены свидетельства того, что поражение

желчевыводящих путей при криптоспориidioзе может быть обусловлено не самим паразитом, но в гораздо большей степени – цитомегаловирусом [33].

Описано несколько больных криптоспориidioзом, у которых имелись признаки поражения органов дыхательной системы. Из 43 больных СПИД с хронической диареей у 7 (16,3 %) были обнаружены ооцисты паразита в мокроте [25]. Из семи больных у пяти имелись симптомы поражения легких и изменения на рентгенограмме. Однозначно ответить на вопрос об этиологической связи пневмонии с криптоспориidioзом авторы не смогли, поскольку у четырех из пяти больных с клиническими проявлениями поражения легких в мокроте одновременно были обнаружены микобактерии туберкулеза. У оставшихся двух больных симптомы поражения легких отсутствовали. Подобные проблемы возникают и при знакомстве с еще одной публикацией, тоже из Испании [10]. Из пяти больных с ооцистами криптоспориидий в мокроте у всех были выявлены и другие конкурирующие этиологические факторы, способные вызвать поражения легких (микобактерии, цитомегаловирус, пневмоциста). Эти авторы привели обзор литературы с описанием 57 больных респираторным криптоспориidioзом, но у 40 из них помимо криптоспориидий в мокроте были обнаружены и другие возбудители, приводящие к поражению легких. Остается бесспорным – только ооцисты криптоспориидий иногда можно обнаружить и в мокроте. Этот факт находит подтверждение и в настоящее время, причем в отдельных публикациях уже приведены результаты генотипирования обнаруженных в мокроте ооцист, ими были *C. parvum* в одном случае [29] и *C. hominis* – в другом [31].

Приведенные выше данные о клинических проявлениях криптоспориidioза у больных ВИЧ-инфекцией были получены разными авторами, в разных географических и климатических зонах, в странах с разным экономическим уровнем развития и зависящим от него уровнем медицинского обслуживания. Эти отличия не могли не испытывать влияния таких показателей, как уровень здоровья населения и характер питания, эпидемиологической обстановки в регионе, превалирование в структуре заболеваемости того или иного вида криптоспориидий, доминирующих путей передачи инфекции. В массе все исследования были выполнены у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции и диареей, которая и служила основным показанием для обследования на криптоспориidioз. При оценке этиологии диареи очень редко учитывались другие конкурирующие причины, например, ВИЧ-энтеропатия, цитомегаловирусная инфекция, другие инфекционные и неинфекционные заболевания.

### Список литературы

1. Ananthasubramanian M., Ananthan S., Vennila R., Bhanu S. Cryptosporidium in AIDS patients in south India: a laboratory investigation // *J. Commun. Dis.* – 1997. – Vol.29, no. 1. – P.29-33.
2. Arrowood M.J. Diagnosis // *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*. Fayer R (Ed.). – New York; London; Tokyo: CRC Press, 1997. – P. 43–64, 45-47.
3. Blanshard C., Jackson A.M., Shanson D.C., Francis N., Gazzard B.G. Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients // *Q J Med.* – 1992. – Vol.85, no. 307/308. – P.813-823.
4. Brink, A. K., C. Mahe, C. Watera, E. Lugada, C. Gilks, J. Whitworth, and N. French. Diarrhoea, CD4 counts and enteric infections in a community based cohort of HIV infected adults in Uganda // *J. Infect.* – 2002. – Vol.54, no. 1. – P.99-106.
5. Cacopardo B., Nigro L., Celesia B.M., Minniti S., Brancati G., Montineri A., Nunnari A. Serum cytokines as predictors of clinical outcome in AIDS-related intestinal cryptosporidiosis // *Ital J Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol.30, no. 2. – P.162-166.
6. Calzetti C., Magnani G., Confalonieri D., Capelli A., Moneta S., Scognamiglio P., Fiaccadori F. Pancreatitis caused by *Cryptosporidium parvum* in patients with severe immunodeficiency related to HIV infection // *Ann Ital Med. Int.* – 1997. – Vol.12, no. 2. – P.63-66.
7. Cama V.A., Ross J.M., Crawford S. et al. Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons // *J Infect. Dis.* – 2007. – Vol.196, no. 5. – P.684-691.
8. Certad G., Arenas-Pinto A., Pocaterra L., Ferrara G., Castro J., Bello A., Núñez L. Cryptosporidiosis in HIV-infected Venezuelan adults is strongly associated with acute or chronic diarrhea // *Am J Trop. Med. Hyg.* – 2005. – Vol.73, no. 1. – P.54-57.
9. Church D.L., Sutherland L.R., Gill M.J., Visser N.D., Kelly J.K. Absence of an association between enteric parasites in the manifestations and pathogenesis of HIV enteropathy in gay men. The GI/HIV Study Group // *Scand J Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 24, no. 5. – P.567-575.
10. Clavel A., Arnal A.C., Sánchez E.C., Cuesta J., Letona S., Amiguet J.A., Castillo F.J., Varea M., Gómez-Lus R. Respiratory cryptosporidiosis: case series and review of the literature // *Infection.* – 1996. – Vol. 24, no. 5. – P.341-346.
11. Colford J.M. Jr., Tager I.B., Hirozawa A.M., Lemp G.F., Aragon T., Petersen C. Cryptosporidiosis among patients infected with human immunodeficiency virus. Factors related to symptomatic infection and survival // *Am J Epidemiol.* – 1996. – Vol.144, no. 9. – P.807-816.
12. Collins C.D., Blanshard C., Cramp M., Gazzard B., Gleeson J.A. Case report: pneumatosis intestinalis occurring in association with cryptosporidiosis and HIV infection // *Clin. Radiol.* – 1992. – Vol.46, no. 6. – P.410-411.

13. Crowe S.M., Carlin J.B., Stewart K.I., Lucas C.R., Hoy J.F. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 1991. – Vol.4, no. 8. – P.770-776.
14. Dionisio D. Cryptosporidiosis in HIV-infected patients // *J Postgrad Med* 2002. – Vol. 48, no. 3. – P. 215-216.
15. Flanigan T.P., Bender J.F. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group // *Clin Infect Dis.* – 2000. – Vol.31, no. 4. – P.1084-1092.
16. Forbes A., Blanshard C., Gazzard B. Natural history of AIDS related sclerosing cholangitis: a study of 20 cases // *Gut.* – 1993. – Vol.34, no. 1. – P.116-21.
17. Garcia L.S., Shimizu R.Y. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens // *J Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol.35, no. 6. – P.1526-1529.
18. Guarino A., Spagnuolo M.I., Giacomet V. et al. Effects of nutritional rehabilitation on intestinal function and on CD4 cell number in children with HIV // *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* – 2002. – Vol.34, no. 4. – P.366-371.
19. Guerin J.M., Malebranche R., Elie R. et al. Acquired immune deficiency syndrome: specific aspects of the disease in Haiti // *Ann N Y Acad Sci.* – 1984. – Vol.437. – P.254-263.
20. Gunthard M., Meister T., Luthy R., Weber R. Intestinal cryptosporidiosis in HIV infection: clinical features, course and therapy // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1996. – Vol.121, no. 21. – P.686-692.
21. Houpt E.R., Bushen O.Y., Sam N.E. et al. Short report: asymptomatic *Cryptosporidium hominis* infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania // *Am J Trop Med. Hyg.* – 2005. – Vol.73, no. 3. – P.520-522.
22. Hunter P.R., Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients // *ClinMicrobiol Rev.* – 2002. – Vol.15, no. 1. – P.145-154.
23. Kong B.N., Harwell J.I., Suos P., Lynen L., Mohiuddin S., Reinert S., Pugatch D. Opportunistic infections and HIV clinical disease stage among patients presenting for care in Phnom Penh, Cambodia // *Southeast Asian J Trop Med. Public Health.* – 2007. – Vol. 38, no. 1. – P.62-68.
24. Krasinski K., Borkowsky W., Holzman R.S. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents // *Pediatr Infect Dis. J.* – 1989. – Vol.8, no. 4. – P.216-220.
25. López-Vélez R., Tarazona R., Garcia Camacho A., Gomez-Mampaso E., Guerrero A., Moreira V., Villanueva R. Intestinal and extraintestinal cryptosporidiosis in AIDS patients // *Eur J Clin. Microbiol. Infect Dis.* – 1995. – Vol.14, no. 8. – P.677-681.

26. Lumadue J.A., Manabe Y.C., Moore R.D., Belitsos P.C., Sears C.L., Clark D.P. A clinicopathologic analysis of AIDS-related cryptosporidiosis // *AIDS*. – 1998. – Vol.12, no. 18. – P.2459-2466.
27. Maliha G.M., Hepps K.S., Maia D.M. et al. Whipple's disease can mimic chronic AIDS enteropathy // *Am J Gastroenterol*. – 1991. – Vol.86, no. 1. – P.79-81.
28. McGowan I., Hawkins A.S., Weller I.V. The natural history of cryptosporidialdiarrhoea in HIV-infected patients // *AIDS*. – 1993. – Vol.7, no. 3. – P.349-354.
29. Meamar A.R., Rezaian M., Rezaie S. et al. Cryptosporidium parvum bovine genotype oocysts in the respiratory samples of an AIDS patient: efficacy of treatment with a combination of azithromycin and paromomycin // *Parasitol Res*. 2006. – Vol. 98, no. 6. – P.593-595.
30. Mengesha B. Cryptosporidiosis among medical patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Tikur Anbessa Teaching Hospital, Ethiopia // *East Afr Med J*. – 1994. – Vol.71, no. 6. – P.376-378.
31. Mercado R., Buck G.A., Manque P.A., Ozaki L.S. Cryptosporidium hominis infection of the human respiratory tract // *Emerg Infect Dis*. – 2007. – Vol.13, no. 3. – P.462-464.
32. Moon A., Spivak W., Brandt L.J. Cryptosporidium-induced gastric obstruction in a child with congenital HIV infection: case report and review of the literature // *J Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 1999. – Vol.28, no. 1. – P.108-111.
33. Munoz J., San Emeterio E., Teira R., Iturburu I., Santamaría J.M., Ereno C. Alithiasic cholecystitis and sclerosing cholangitis caused by Cryptosporidium and cytomegalovirus in a patient with HIV infection // *Enferm Infecc. Microbiol. Clin*. – 1989. – Vol.7, no. 10. – P.547-550.
34. Muthusamy D., Rao S.S., Ramani S. et al. Multilocus genotyping of Cryptosporidium sp. isolates from human immunodeficiency virus-infected individuals in South India // *J Clin. Microbiol*. – 2006. – Vol.44, no. 2. – P.632-634.
35. Nacro B., Bonkougou P., Nagalo K. et al. Clinical profile of cryptosporidiosis in a pediatric hospital environment in Burkina Faso // *Med. Trop (Mars)*. – 1998. – Vol. 58, no. 1. – P.47-50.
36. Navin T.R., Weber R., Vugia D.J. et al. Declining CD4+ T-lymphocyte counts are associated with increased risk of enteric parasitosis and chronic diarrhea: results of a 3-year longitudinal study // *J Acquir Immune Defic. Syndr. Hum Retrovirol*. – 1999. – Vol. 20, no. 2. – P.154-159.
37. O'Keefe E.A., Wood R., Van Zyl A., Cariem A.K. Human immunodeficiency virus-related abdominal pain in South Africa. Aetiology, diagnosis and survival // *Scand J Gastroenterol*. – 1998. – Vol. 33, no. 2. – P.212-217.

38. Pozio E., Rivasi F. Cacciò S.M. Infection with *Cryptosporidium hominis* and reinfection with *Cryptosporidium parvum* in a transplanted ileum // *APMIS*. – 2004. – Vol. 112. – P. 309-313.
39. Ravn P., Lundgren J.D., Kjaeldgaard P. et al. Nosocomial outbreak of cryptosporidiosis in AIDS patients // *BMJ*. – 1991. – Vol.302, no. 6771. – P.277-280.
40. Pita-Fernández L., Vargas-Castrillón J., Pazos C., Gallego I., García-Monzón C. Colitis by *Cryptosporidium* as initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome // *Rev Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – Vol. 98, no. 8. – P.621-623.
41. Reeders J.W., Yee J., Gore R.M. et al. Gastrointestinal infection in the immunocompromised (AIDS) patient // *EurRadiol*. – 2004. – Vol.14. – Suppl. 3. – P.E84-102.
42. Rossi P., Rivasi F., Codeluppi M. et al. Gastric involvement in AIDS associated cryptosporidiosis // *Gut*. – 1998. – Vol.43, no. 4. – P.476-477.
43. Saltzberg D.M., Kotloff K.L., Newman J.L., Fastiggi R. *Cryptosporidium* infection in acquired immunodeficiency syndrome: not always a poor prognosis // *J Clin. Gastroenterol.* – 1991. – Vol.13, no. 1. – P.94-97.
44. Sánchez-Mejorada G., Ponce-de-León S. Clinical patterns of diarrhea in AIDS: etiology and prognosis // *Rev Invest Clin.* – 1994. – Vol. 46, no. 3. – P.187-196.
45. Vajpayee, M., S. Kanswal, P. Seth, and N. Wig. Spectrum of opportunistic infections and profile of CD4 counts among AIDS patients in north India // *Infection*. – 2003. – Vol. 31, no. 5. – P. 336-340.
46. Vakil N.B., Schwartz S.M., Buggy B.P. et al. Biliary cryptosporidiosis in HIV-infected people after the waterborne outbreak of cryptosporidiosis in Milwaukee // *N Engl. J Med.* – 1996. – Vol. 334, no. 1. – P.19-23.
47. Velasco M., Pintor E., Piret M.V. et al. Diarrhea caused by *Cryptosporidium* as the initial manifestation of AIDS in an elderly man // *Enferm Infec. Microbiol. Clin.* – 1997. – Vol.15, no. 9. – P. 495-496.
48. Ventura G., Cauda R., Larocca L.M. et al. Gastric cryptosporidiosis complicating HIV infection: case report and review of the literature // *Eur J Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9, no. 3. – P. 307-310.