

## КРИПТОСПОРИДИОЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

О.И. Соколова<sup>1,2</sup>, А.В. Демьянов<sup>3</sup>, В.А. Дедов<sup>3</sup>, Ю.Я. Соколова<sup>4,5</sup>, А.А. Яковлев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> Ветеринарная школа Государственного университета штата Луизиана, Батон Руж, США

### The cryptosporidiosis in HIV-infected patients – diagnostic, clinical and laboratory manifestation.

O.I. Sokolova<sup>1,2</sup>, A.V. Demyanov<sup>3</sup>, V.A. Dedov<sup>3</sup>, Yu.Ya. Sokolova<sup>4,5</sup>, A.A. Yakovlev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup> City Infectious Disease Hospital named by S.P. Botkin, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup> Institute of Pure Biopreparations, Saint-Petersburg;

<sup>4</sup> Institute of Cytology Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg;

<sup>5</sup> Louisiana State University School of Veterinary Medicine, Baton Rouge, USA

**Резюме.** Криптоспоридии были обнаружены у 17 из 99 (17,2%) ВИЧ-инфицированных пациентов Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) были выделены два вида возбудителей: *Cryptosporidium parvum* у 11 (64,7%) и *C. hominis* – у 6 (35,3%) пациентов. У пациентов с криптоспоридиозом уровень CD4(+) лимфоцитов был достоверно ниже, чем у пациентов без криптоспоридиоза. У пациентов с криптоспоридиозом достоверно чаще наблюдались длительные (>10 дней) диареи. Нарушения всасывания питательных веществ и снижение массы тела выявлялись у пациентов с криптоспоридиозом, но достоверных отличий от пациентов без криптоспоридиоза по этим признакам выявлено не было. Данное исследование является одним из первых описаний криптоспоридийной инфекции у ВИЧ-положительных пациентов в России.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, диарея, криптоспоридиоз.

### Введение

По данным ВОЗ, в России одним из наиболее частых и угрожающих жизни осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших антиретровирусной терапии (АРВТ), является снижение массы тела [1]. Одна из причин истощения у пациентов с ВИЧ-инфекцией – это инфекционные поражения кишечника, приводящие к диарее. Инфекционные агенты, наиболее часто поражаю-

**Abstract.** The representatives of genus *Cryptosporidium* were found in 17 of 99 (17, 2%) HIV patients in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin. The restriction fragment length polymorphism (RFLP) assay identified two types of these agents *Cryptosporidium parvum* in 11 (64,7%) and *C. hominis* in 6 (35,3%) patients. The level of CD4+ lymphocyte in the patients having cryptosporidiosis was significantly lower than in patients without cryptosporidiosis. In patients with cryptosporidiosis prolonged diarrhea were found at significantly higher rate. Also the patients with cryptosporidiosis demonstrated malnutrition and weight loss, but not at significantly higher rates. The present study is one of the first describe of cryptosporidiosis in Russia.

**Key words:** HIV, opportunistic infection, diarrhea, *Cryptosporidium*.

щие ЖКТ, – это цитомегаловирус и представители двух групп паразитических одноклеточных, криптоспоридий и микроспоридий [4, 5]. Роль микроспоридий и криптоспоридий в развитии диарейного синдрома практически не изучалась в России, и именно эти оппортунистические инфекции, вызываемые эукариотическими микроорганизмами, стали объектами наших исследований. Результаты изучения влияния микроспоридий на

развитие диспептического синдрома у пациентов на стадии СПИДа опубликованы ранее [6–8], а настоящая работа посвящена криптоспоридиям.

Криптоспоридии – группа облигатных паразитических протистов, относящихся к типу Арисомплекса, паразитирующих в кишечном эпителии млекопитающих, включая человека. У человека криптоспоридии чаще всего поражают дистальные отделы тонкой кишки, хотя у лиц с иммунодефицитом они могут поражать любые отделы ЖКТ от желудка до прямой кишки, а также желчевыводящие пути, поджелудочную железу, дыхательную систему [9,11,12].

### Материалы и методы

Работа выполнена в КИБ им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге. Материал был собран от 99 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 20 до 60 лет мужского и женского полов. От каждого пациента в течение 3 дней собиралось 1–3 образца стула, которые фиксировали в 2,5%  $K_2Cr_2O_7$  и хранили при температуре +4°C.

Клинический анализ крови, иммунограммы и копрограммы, используемые для анализа данных, проводили в течение 7 дней до или после забора кала на исследование. Параллельно осуществлялся опрос пациентов и изучение историй болезней для анализа жалоб, оценки уровня лихорадки и снижения веса пациентов за последний год.

**Световая микроскопия.** Для окраски криптоспоридий карбол-фуксином (модификация окраски по Цилю – Нильсену) [15] 100 микролитров суспензии кала, хранящегося в 2,5% растворе бихромата калия, отмывали в физиологическом растворе 2 раза центрифугированием при 10000 g в течение 10 мин. Осадок ресуспензировали в 100 мкл физиологического раствора. На предметное стекло наносили 20 мкл суспензии и равномерно распределяли, после чего стекло высушивали в вытяжном шкафу и фиксировали метанолом. Для приготовления рабочего раствора карбол-фуксина 10 г основного фуксина растворяли в 100 мл абсолютного спирта и смешивали с 50 г фенола, растворенного в небольшом количестве дистиллированной воды, добавляли дистиллированную воду до 1 л. Мазки кала окрашивали в приготовленном растворе в течение 30 мин, затем промывали водопроводной водой и обесцвечивали в 1% спиртовом растворе серной кислоты в течение 90 с. Готовые мазки промывали в проточной воде и промокали фильтровальной бумагой. Затем мазки докрашивали 3% раствором маляхитового зеленого 2 минуты, промывали в проточной воде, высушивали в вытяжном шкафу и изучали в светлом поле микроскопа (Leica) при увеличении в 1000 раз.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР).** Амплификацию русский гена малой субъединицы (18S) рибосомальной РНК (SSU rDNA) *Cryptosporidium* sp. проводили посредством «вложенной» ПЦР по методу Xiao et al. [16, 17].

**Рестрикционный анализ методом полиморфизма глин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).** С целью установления вида криптоспоридий ДНК, амплифицированную с помощью ПЦР (SSU rRNA области геномной ДНК), подвергали рестрикционному анализу. Для рестрикции ПЦР продукта использовали две рестриктазы: SspI и VspI (Сибэнзим, Россия).

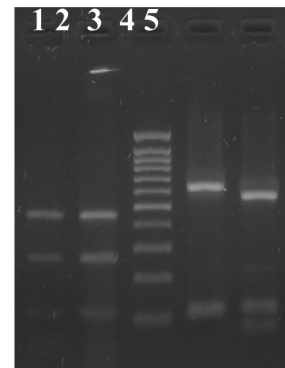
Дифференциацию видов криптоспоридий проводили в соответствии с электрофоретической картиной (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

### Характер распределения длин рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР SSU области у представителей разных видов криптоспоридий

Вид возбудителя криптоспоридиоза	Фермент рестрикции	Длины получаемых при рестрикции фрагментов (количество пар оснований)
<i>C. parvum</i>	SspI	450, 267, 108, 12, 11
	VspI	629, 115, 104
<i>C. hominis</i>	SspI	450, 267, 111, 12, 11
	VspI	561, 115, 104, 71

Жирным выделены видимые в геле фрагменты.



**Рис. 1.** Гель-электрофорез продуктов ПЦР-ПДРФ. 1,4 – *C. parvum*; 2, 5 – *C. hominis*; 4 (3) – маркер молекулярных весов (100–1100 п.о., шаг 100 п.о.); 1, 2 – после обработки рестриктазой SspI; 4, 5 – после обработки рестриктазой VspI

**Статистическая обработка данных.** Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0. При статистическом анализе определялись средние величины, стандартная ошибка средней арифметической, стандартное отклонение. При нормальном распределении уровни показателей описывались в виде «среднее значение ± стандартное отклонение», проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с

помощью Т-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении значений уровни показателей описывались в виде «медиана (Персентиль10 – Персентиль90), а сравнение выборок проводили с помощью критерия Манна – Уитни и теста Холмогорова – Смирнова. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи между качественными признаками использовали точный тест Фишера для таблиц 2×2.

### Результаты и обсуждение

При микроскопии мазков кала, окрашенных карбол-фуксином (рис. 2), от 99 пациентов ооцисты криптоспоридий были выявлены у 16 (16,2%) человек. С помощью ПЦР наличие криптоспоридий хотя бы в одном образце от пациента было выявлено у 17 (17,2%) пациентов (табл. 2). Учитывая субъективность микроскопического анализа и мировую практику, только диагнозы, подтвержденные ПЦР, расценивались как положительные на криптоспоридиоз.

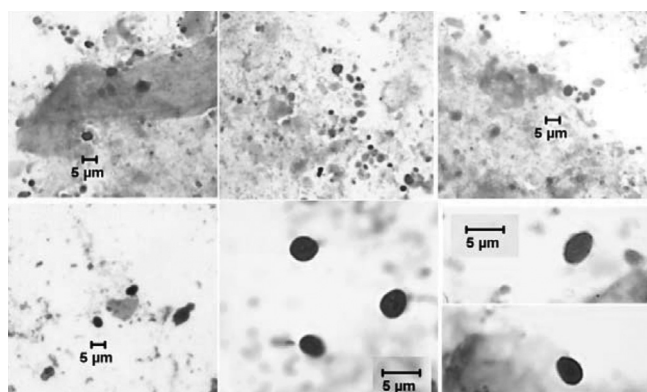


Рис. 2. Мазки кала с ооцистами криптоспоридий, окрашенных карбол-фуксином

Таблица 2

### Количество пациентов, положительных при обследовании на криптоспоридии различными методами

	СМ* ++	СМ* +	Всего
PCR +	7	75	82
PCR ++	9	8	17
Всего	16	83	99

\* – световая микроскопия; ++ – положительный диагноз; + – отрицательный диагноз.

При проведении ПДРФ было обнаружено, что у 6 (35,3%) пациентов возбудитель криптоспоридиоза относится к виду *Cryptosporidium hominis*, а у 11 (64,7%) — к виду *Cryptosporidium parvum* (табл. 3).

Таблица 3

### Результаты обследования пациентов на криптоспоридии методами световой микроскопии, ПЦР и ПДРФ

Номер пациента	Результат световой микроскопии	Результат ПЦР серии образцов кала			Результат ПДРФ
		Образец № 1	Образец № 2	Образец № 3	
145	+	+	+	+	C. parvum
115	–	+	+	+	C. parvum
95	+	+	+	–	C. parvum
96	+	–	+	+	C. parvum
80	–	+	–	–	C. hominis
81	+	+	–	–	C. hominis
92	+	+	–	–	C. hominis
159	+	+	+		C. parvum
165	–	+	+	н/д*	C. parvum
75	–	–	+	н/д	C. hominis
154	–	–	+	н/д	C. parvum
120	н/д	+	н/д	н/д	C. hominis
127	+	+	н/д	н/д	C. parvum
139	+	+	н/д	н/д	C. parvum
170	+	+	н/д	н/д	C. parvum
177	–	+	н/д	н/д	C. parvum
178	–	+	н/д	н/д	C. hominis

н/д – исследование не выполнялось.

### Характеристика пациентов

**Распределение пациентов по возрасту и полу.** Среди 17 пациентов с криптоспоридиозом было 4 (32,5%) женщины и 13 (76,5%) мужчин. Средний возраст больных с криптоспоридиозом составил  $33,5 \pm 9,9$  лет и колебался от 20 до 57 лет. Среди 82 пациентов без криптоспоридиоза были 31 (37,8%) женщина и 51 (62,2%) мужчина. Средний возраст пациентов без криптоспоридиоза составил  $32,2 \pm 8,4$  лет и колебался от 18 до 62 лет. Возрастной и половой состав группы пациентов с криптоспоридиозом и без криптоспоридиоза достоверно не различались ( $p = 0,6$  и  $p = 0,3$  соответственно).

**Уровень CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с криптоспоридиозом.** Из 99 пациентов количество CD4(+) клеток было оценено у 98 человек: у 17 пациентов с криптоспоридиозом и у 81 пациента без криптоспоридиоза. У пациентов с криптоспоридиозом уровень CD4(+) Т-лимфоцитов колебался от 7 до 647 кл/мкл и составил в среднем 50 кл/мкл ( $P_{10} = 9$ ,  $P_{90} = 196$ ). У пациентов без криптоспоридиоза уровень CD4(+) Т-лимфоцитов колебался от 0 до 636 кл/мкл и в среднем составил 74 кл/мкл ( $P_{10} = 11$ ,  $P_{90} = 450$ ). Эти различия оказались достоверными при использовании теста Холмогорова – Смирнова ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

**Распределение пациентов с криптоспоридиозом и без него в зависимости от уровня CD4(+) клеток**

Количество CD4кл/мкл крови кл/мкл	Число обследованных пациентов (%)		P
	Криптоспоридии выявлены	Криптоспоридии не выявлены	
< 100	13 (76,5%)	46 (56,8%)	>0,05
100 – 200	3 (17,6%)	15 (18,5%)	>0,05
201 – 400	0	10 (12,35%)	>0,05
> 400	1 (5,95%)	10 (12,35%)	>0,05
Всего	17 (100%)	81 (100%)	
Медиана	50 (P10=9, P90=196)	74 (P10=11, P90=450)	<0,05

*Изучение влияния криптоспоридиальной инфекции на ЖКТ*

Чтобы исключить влияние других инфекций ЖКТ на характер копрограмм, была исследована встречаемость этих инфекций у пациентов.

Среди исследованных на криптоспоридиоз у 7 (58,3%) пациентов с криптоспоридиозом и 47 (73,4%) без криптоспоридиоза выявили различные инфекции ЖКТ. Обязатно патогенные возбудители были выявлены у 2 (16,7%) пациентов с криптоспоридиозом и у 13 (20,3%) пациентов без криптоспоридиоза. Достоверных различий в частоте встречаемости сопутствующих инфекций ЖКТ между пациентами с криптоспоридиозом и без криптоспоридиоза выявлено не было ( $p=1,0$ ).

Пациенты, перенесшие инфекции, обусловленные облигатными патогенами, сальмонеллез и дизентерию, были выведены из дальнейшего анализа. Учитывая равномерное распределение

инфекций ЖКТ, связанных с условно-патогенной флорой среди разных групп пациентов (с криптоспоридиозом и без криптоспоридиоза), было решено, что эти инфекции ЖКТ не могли значимо повлиять на результаты исследования.

*Анализ жалоб пациентов с криптоспоридиозом и без него.* Из 99 пациентов жалобы на жидкий стул предъявляло около половины 8 (47%) пациентов с криптоспоридиозом. В то же время среди пациентов без криптоспоридиоза на диарею жаловалось 54 (65%) больных. Данные различия оказались недостоверными ( $p=0,2$ ) (табл. 5).

У пациентов с криптоспоридиозом, отмечавших диарею, длительность ее была достоверно больше, чем у пациентов без криптоспоридиоза и составила 17,5 (P10=0, P90=112) и 5,5 (P10=3, P90=30) дней соответственно ( $p<0,05$ ). Количество пациентов с диареей более 10 дней при криптоспоридиозе также было достоверно выше, чем в его отсутствии ( $p=0,06$ ) (см. табл. 5). Никаких достоверных отличий в частоте стула, консистенции стула, наличии патологических примесей выявлено не было.

При криптоспоридиозе жалобы пациентов на боли в животе выявлялись у 75%, а без криптоспоридиоза – у 53% ( $p=0,3$ ). Тошнота, рвота, газообразование у пациентов с криптоспоридиозом и без него выявлялись довольно редко и одинаково часто. Лихорадка была обнаружена у подавляющего большинства пациентов и с криптоспоридиозом (88,4%), и без криптоспоридиоза (82,9%). Длительность и высота лихорадки, характеризующейся в основном субфебрильной температурой, достоверно не отличались у пациентов с криптоспоридиозом и без него.

У 76,5% пациентов с криптоспоридиозом было выявлено снижение массы тела, в то время как

Таблица 5

**Связь наличия криптоспоридиоза с жалобами на диарею и нарушениями стула**

Признак	Признак выявлен N пациентов (%)		Признак не выявлен N пациентов (%)		Всего пациентов	P
	Крипто ++	Крипто +	Крипто ++	Крипто +		
Наличие диареи	8 (8,1)	54 (54,5)	9 (9,1)	28 (28,3)	99 (100)	0,2
Диарея > 10 дней	7(11,3)	18 (29)	1(1,6)	36(58,1)	62 (100)	0,06
Диарея ≤ 10 дней	1 (1,6)	36 (58,1)	7(11,3)	18(29)	62 (100)	
Боли в животе	4 (6,0)	30 (44,8)	7(10,4)	26(38,8)	67 (100)	0,3
Тошнота	3 (4,5)	20 (29,9)	8(11,9)	36(53,7)	67 (100)	0,7
Рвота	3 (4,5)	17 (25,4)	8 (11,9)	39(58,2)	67 (100)	1,0
Газообразование	1 (1,5)	11 (16,4)	10(14,9)	45(67,2)	67 (100)	0,7
t° тела > 37,3°C	15(15,3)	68 (69,4)	2 (2)	13 (13,3)	98 (100)	1,0
Снижение массы тела	13 (13,1)	56 (56,6)	4 (4)	26 (26,3)	98 (100)	0,6

Крипто ++ – пациенты с криптоспоридиозом; Крипто + – пациенты без криптоспоридиоза.

у пациентов без криптоспоридиоза снижение веса наблюдалось в 53% ( $p=0,6$ ). Как у пациентов с криптоспоридиозом, так и без него чаще встречалось снижение массы тела менее чем на 10% (см. табл. 5).

#### Изменения в копрограммах пациентов при криптоспоридиозе

Копрологическое исследование кала было проведено 61 пациенту: 10 пациентам с криптоспоридиозом и 51 пациенту без криптоспоридиоза.

При сравнении показателей копрограмм было выявлено, что неоформленный стул определялся у 7 (70%) пациентов с криптоспоридиозом. В то же время у пациентов без криптоспоридиоза неоформленный стул был выявлен у 48 (92,2%) человек (данные различия оказались недостоверными). У 43% пациентов с криптоспоридиозом стул был жидким, среди пациентов без криптоспоридиоза жидкий стул наблюдался у 21,6% больных. Снижение всасывания органических веществ было выявлено у всех (100%) пациентов с криптоспоридиозом, и только у 70,5% пациентов без криптоспоридиоза. Нарушение всасывания органических веществ в первую очередь проявлялось нарушением (снижением) всасывания углеводов, которым страдали 71,4% пациентов с криптоспоридиозом и 78,7% больных без криптоспоридиоза. Явления поражения толстого кишечника, как у пациентов с криптоспоридиозом, так и без него встречались редко и одинаково часто в обеих группах. Распределение изменений в копрограммах у пациентов с

криптоспоридиозом и без криптоспоридиоза показано в таблице 6.

При анализе клинического анализа крови никаких достоверных отличий между пациентами с криптоспоридиозом и без него выявлено не было.

В ходе нашей работы мы нашли подтверждение ранее опубликованным выводам [10, 12, 18, 19] о том, что высокая степень субъективности оценки зараженности, связанная с квалификацией микроскописта, качеством оптики и реактивов, не позволяет считать окраску карбол-фуксином надежным методом клинической диагностики криптоспоридий. Мы считаем, что использование ПЦР дает более достоверные результаты при диагностике криптоспоридиоза, так же, как и микроспоридиоза. К тому же ПЦР-диагностика позволяет идентифицировать вид возбудителя с помощью последующего рестриктазного анализа и/или сиквенирования продуктов амплификации.

Встречаемость криптоспоридиоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в нашем исследовании составила 17%, что несколько ниже мировой статистики для данной группы пациентов (24%) [9, 10].

Считается, что наиболее обычным возбудителем криптоспоридиоза человека является *C. hominis* [20–24]. В нашем исследовании, напротив, значительно чаще выявлялся вид *C. parvum*, более характерный для мышей, крыс, кошек, собак, волков и других млекопитающих [12, 20]. Заражение человека *C. hominis* связано с антропонозным механизмом распространения, в то время как *C. parvum* рассматривается как зоонозная

Таблица 6

Распределение изменений в копрограммах у пациентов с криптоспоридиозом и без криптоспоридиоза

Признак	Признак выявлен N пациентов (%)		Признак не выявлен N пациентов (%)		Число пациентов (%)	P
	Крипто ++	Крипто +	Крипто ++	Крипто +		
Неоформленный стул	7 (9,8)	47 (78,7)	3 (6,6)	4 (4,9)	61 (100)	0,08
Кашицеобразный стул	4 (7,4)	36 (66,7)	3 (5,6)	11 (20,3)	54 (100)	0,4
Жидкий стул	3 (5,6)	11 (20,3)	4 (7,4)	36 (66,7)	54 (100)	
Нарушения всасывания б, ж, у	7 (13)	36 (66,7)	0	11 (20,4)	54 (100)	0,3
Нарушения всасывания б	1 (1,9)	7 (13)	6 (11,1)	40 (74)	54 (100)	1,0
Нарушения всасывания ж	2 (3,7)	11 (20,4)	5 (9,3)	36 (66,7)	54 (100)	1,0
Нарушения всасывания у	5 (9,3)	37 (68,5)	2 (3,7)	10 (18,5)	54 (100)	0,6
Наличие слизи	0 (1,6)	6 (11,1)	7 (13)	41 (75,9)	54 (100)	1,0
Наличие эритроцитов	2 (3,7)	7 (13)	5 (9,3)	40 (74)	54 (100)	0,3
Наличие лейкоцитов	0	2 (3,7)	7 (13)	45 (83,3)	61 (100)	1,0

Крипто ++ – пациенты с криптоспоридиозом; Крипто + – пациенты без криптоспоридиоза; б, ж, у – белки, жиры, углеводы.

инфекция [12]. Преваляирование вида *C. parvum* над *C. hominis* служит доказательством того, что в Санкт-Петербурге заражение криптоспоридиями, так же, как и микроспоридиями [6–8], происходит через животных и является следствием неблагоприятных санитарно-эпидемических условий в городе.

Большинство пациентов, у которых были обнаружены криптоспоридии (76,5%), находились на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции с выраженной иммуносупрессией, количеством CD4(+) Т-лимфоцитов менее 100 кл/мкл. Это подтверждает точку зрения, что криптоспоридиоз является оппортунистической инфекцией у пациентов с выраженным иммунодефицитом [12, 25, 26].

Основными клиническими проявлениями криптоспоридиоза у ВИЧ-инфицированных считается длительная диарея с развитием синдрома мальабсорбции, которая приводит к потере массы тела пациентов [10, 27], а иногда может приводить и к дегидратации [28]. В данном исследовании случаев криптоспоридиоза с тяжелой диареей выявлено не было. Криптоспоридиоз чаще протекал как длительная, вялотекущая инфекция без выраженных клинических проявлений, что зачастую описывается у ВИЧ-инфицированных пациентов [29–33]. В целом, в нашем исследовании течение криптоспоридиоза отличалось от течения микроспоридиоза, который протекал достоверно чаще с изменением консистенции стула, приводя к нарушению всасывания в тонком кишечнике, с развитием синдрома мальабсорбции. Однако при криптоспоридиозе у пациентов с жалобами на диарею длительность диареи была достоверно выше, чем у пациентов без криптоспоридиоза и составила 17 дней, как и в случае микроспоридиоза.

Как отмечалось выше, каких-либо специфичных жалоб у пациентов с криптоспоридиозом не было. На боли в животе жаловалось 38,4% больных, на тошноту и рвоту — по 23%, что соответствует данным, описанным в других исследованиях [10, 14].

### Заключение

Таким образом, наше исследование показало преимущество молекулярного метода диагностики криптоспоридий, выявило относительно высокую встречаемость криптоспоридий у ВИЧ-инфицированных пациентов. Также были продемонстрированы некоторые тенденции влияния криптоспоридиоза на состояние пациентов. Для более четкого описания клинической картины криптоспоридиоза и подтверждения наших предположений требуется более масштабное исследование с включением большего числа пациентов.

### Литература

1. WHO; UNAIDS; UNICEF. Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010, [www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/full\\_report\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/full_report_en.pdf)
2. Sinha, U. Human immunodeficiency virus endocrinopathy / U. Sinha [et al.] // Indian. J. Endocrinol. Metab. — 2011. — V. 4 — P. 251–260.
3. Hall, D.T. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in muscle wasting syndrome, sarcopenia, and cachexia / D.T. Hall [et al.] // Aging (Albany NY). — 2011. — V. 3, № 8 — P. 702–715.
4. Huppmann, A.R. Opportunistic disorders of the gastrointestinal tract in the age of highly active antiretroviral therapy / A.R. Huppmann // J. M. Human pathology. — 2010. — V. 41, № 12. — P. 1777–1787.
5. Sharpstone, D. Gastrointestinal manifestations of HIV infection / D. Sharpstone, B. Gazzard // Lancet. — 1996. — V. 348 — P. 379–383.
6. Sokolova, O.I. Emerging Microsporidia Infections in Russian HIV-Infected Patients / O.I. Sokolova [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2011. — V. 49. — P. 2102–2108.
7. Соколова, О.И. Микроспоридиоз у ВИЧ-инфицированных пациентов / О.И. Соколова [и др.] // Вич-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 63–70.
8. Соколова, О.И. Опыт использования FTA® технологии для сбора, архивирования и молекулярного анализа ДНК микроспоридий из клинических образцов / О.И. Соколова [и др.] // Цитология. — 2011. — Т. 53, № 11. — С. 911–914.
9. Chappell, C.L. Cryptosporidiosis / C.L. Chappell, P.C. Okhuysen // Current Opinion in Infectious Diseases. — 2002. — V. 15. — P. 523–527.
10. Chen, X.M. Cryptosporidiosis / X.M. Chen [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346, № 22. — P. 1723–1731.
11. Dillingham, R.A. Cryptosporidiosis: epidemiology and impact / R.A. Dillingham, A.A. Lima, R.L. Guerrant // Microbes and Infection. — 2002. — V. 4 — P. 1059–1066.
12. Fayer, R. Cryptosporidium and Cryptosporidiosis, Second Edition / R. Fayer, L. Xiao. — Boca Raton, New York : CRC Press, 2007. — 560 p.
13. Дехнич, А.В. Клинические и микробиологические аспекты криптоспоридиоза / А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 51–57.
14. Fahey, T. Cryptosporidiosis / T. Fahey // Infectious Diseases Update. — 2003. — V. 10, № 2. — P. 75–80.
15. Garcia, L. Laboratory identification of the microsporidia / L. Garcia // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — P. 1892–1901.
16. Xiao, L. Identification of Species and Sources of Cryptosporidium Oocysts in Storm Waters with a Small-Subunit rRNA-Based Diagnostic and Genotyping Tool / L. Xiao [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2000 — V. 66 — P. 5492–5498.
17. Xiao, L. Genetic diversity within Cryptosporidium parvum and related species of Cryptosporidium / L. Xiao [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — V. 65. — P. 3386–3391.
18. Weber, R. Laboratory diagnosis of microsporidiosis / R. Weber, D. Schwartz, P. Deplazes // The Microsporidia and Microsporidiosis (M. Wittner, L. Weiss, eds.). — Washington DC.: ASM Press, 1999. — P. 502–516.
19. Xiao, L. Cryptosporidiosis: an update in molecular epidemiology / L. Xiao, U. Ryan // Curr. Op. in Infect. Dis. — 2004. — V. 17. — P. 483–490.
20. Cama, V. Differences in Clinical Manifestations among Cryptosporidium Species and Subtypes in HIV-Infected Persons / V. Cama [et al.] // JID. — 2007. — V. 196. — P. 684–691.

21. Raccurt, C. Human cryptosporidiosis and *Cryptosporidium* spp. In Haiti. / C. Raccurt, P. Brasseur, R. Verdier // *Trop. Med. Int. Health.* — 2006. — V. 11 — P. 929–934.
22. Muthusang, D. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* sp. Isolates from human immunodeficiency virus-infected individuals in South India / D. Muthusang, S. Rao S.J Ramani // *J. Clin Microbiol.* — 2006. — V. 44. — P. 632–634.
23. Tunwine, J.K. Cryptosporidiosis and microsporidiosis in Ugandan children with persistent diarrhea with and without concurrent infection with the human immunodeficiency virus / J.K. Tunwine [et al.] // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* — 2005. — V. 73 — P. 921–925.
24. Xiao, L. *Cryptosporidium* Taxonomy: Recent Advances and Implications for Public Health / L. Xiao [et al.] // *J. Clinical Microbiology Reviews.* — 2004. — V. 17, № 1. — P. 72–97.
25. Сидоренко, Н.В. Реакция клеток паренхимы печени крыс на заражение кишечным протозойным патогеном *Cryptosporidium parvum* (Sporozoa, Coccidia) / Н.В. Сидоренко [и др.] // *Цитология.* — 2004. — Т. 46, № 2. — С. 114–124.
26. Бейер, Т.В. Морфологические изменения в гепатоцитах во время раннего постнатального развития крыс, экспериментально зараженных кишечным протозойным патогеном *Cryptosporidium parvum* (Coccidia, Sporozoa) / Т.В. Бейер [и др.] // *Цитология.* — 2004. — Т. 44, № 11. — С. 1046–1057.
27. Kotler, D.P. Effects of enteric parasitoses and HIV infection upon small intestinal structure and function in patients with AIDS / D.P. Kotler [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1993. — V. 16, № 1. — P. 10–15.
28. Guarino, A. Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxic activity in Caco-2 cells / A. Guarino [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1995. — V. 171, № 4. — P. 976–983.
29. Sarfati, C. Les microsporidies / C. Sarfati, O. Liguory, F. Derouin // *Press Med.* — 2001. — V. 30. — P. 143–147.
30. Samie, A. *Cryptosporidium* species: preliminary descriptions of the prevalence and genotype distribution among school children and hospital patients in the Venda region, Limpopo Province, South Africa / A. Samie, P. Bessong, C. Obi // *Exp. Parasitol.* — 2006. — V. 114. — P. 314–322.
31. Houpt, E. Asymptomatic *Cryptosporidium hominis* infection among human immunodeficiency virus-infected patients in Tanzania / E. Houpt, O. Bushen, N. Sam // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — V. 73. — P. 520–522.
32. Certad, G. Cryptosporidiosis in HIV-infected Venezuelan adults is strongly associated with acute or chronic diarrhea / G. Certad, A. Arenas-Pinto, L. Pocaterra // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2005. — V. 73. — P. 54–57.
33. Sadraei, J. Diarrhea, CD4+ cell counts and opportunistic protozoa in Indian HIV-infected patients / J. Sadraei, M. Rizvi, U. Baveja // *Parasitol. Res.* — 2005. — V. 97 — P. 270–273.

*Авторский коллектив:*

*Соколова Ольга Игоревна* — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета СПбГУ; тел. +7-921-352-58-84, e-mail: olgasokolova.md@gmail.com;

*Демьянов Антон Викторович* — младший научный сотрудник НИИ особо чистых биопрепаратов; тел. +7-921-356-66-53, e-mail: anton.demyanov@gmail.com;

*Дедов Владимир Андреевич* — очный аспирант кафедры патологии медицинского факультета СПбГУ; тел. +7-911-763-96-33, e-mail: v.dedov@mail.ru;

*Соколова Юлия Яновна* — старший научный сотрудник лаборатории цитологии одноклеточных организмов Института цитологии РАН, к.б.н.; тел. (812)297-18-36, e-mail: yusokolova@gmail.com;

*Яковлев Алексей Авенирович* — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета СПбГУ, главный врач Клинической инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел. (812)717-28-48; e-mail: infectrial@sovintel.ru