

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.282

Филина Ю.С.<sup>1,2</sup>, Волчкова Е.В.<sup>1,2</sup>, Несвижский Ю.В.<sup>2</sup>, Белая О.Ф.<sup>2</sup>

## ПОДХОДЫ К ПОДБОРУ АНТИФУНГАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА С РЕЗИСТЕНТНЫМ К ФЛЮКОНАЗОЛУ КАНДИДОЗОМ

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы», 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15;  
<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

*Нарастающая резистентность Candida spp. у ВИЧ-инфицированных пациентов, нередко получающих длительное время антифунгальные препараты, как с профилактической, так и с лечебной целью, обуславливают необходимость разработки эффективных схем лечения на основе изучения устойчивости Candida spp. к противогрибковым препаратам, на видовом и генетическом уровнях.*

Ключевые слова: кандидоз, Candida, резистентность, антимикотическая терапия, ВИЧ-инфекция.

**Для цитирования:** Филина Ю.С., Волчкова Е.В., Несвижский Ю.В., Белая О.Ф. Подходы к подбору антифунгальной терапии у ВИЧ инфицированного пациента с резистентным к флюконазолу кандидозом. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018; 23(3): 138-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-3-138-141>.

Filina Y.S.<sup>1,2</sup>, Volchkova E.V.<sup>1,2</sup>, Nesvizhskiy Y.V.<sup>2</sup>, Belaya O.F.<sup>2</sup>

APPROACHES TO THE SELECTION OF ANTIFUNGAL THERAPY IN AN HIV-INFECTED PATIENT WITH FLUCONAZOLE-RESISTANT CANDIDIASIS

<sup>1</sup> State budgetary healthcare institution Infectious Clinical Hospital № 2, 8th str. of Sokolinaya Gora, 15, 105275, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution for the Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia, 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2-4, Off.: 106

*Increasing resistance Candida spp. In HIV-infected patients, often receiving long-term antifungal preparations, both for preventive and therapeutic purposes. It is necessary to develop effective treatment regimens based on the study of the resistance of Candida spp. to antifungal drugs, at species and genetic levels.*

Keywords: candidiasis, HIV, antimycotic resistance.

**Для цитирования:** Филина Ю.С., Волчкова Е.В., Несвижский Ю.В., Белая О.Ф. Подходы к подбору антифунгальной терапии у ВИЧ инфицированного пациента с резистентным к флюконазолу кандидозом. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2018; 23(3): 138-141. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-3-138-141>.

**For correspondence:** Filina Y.S. doctor in Infectious Diseases Hospital № 2, postgraduate student in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), E-mail: Julia.s.f@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 10.07.2018

Accepted 10.07.2018

Микозы, вызванные грибами рода *Candida*, являются значимой проблемой для пациентов с ВИЧ инфекцией [5].

Представители рода *Candida*, являясь типичными представителями оппортунистической микрофлоры человека, многократно усиливают свой патогенный потенциал в условиях снижения иммунной защиты хозяина [6], вследствие чего могут не только ухудшать прогноз основного заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов, но и быть причиной летального исхода [3].

Вместе с тем, нарастающая антимикотикорезистентность *Candida spp.* у ВИЧ-инфицированных

пациентов, нередко получающих длительное время антифунгальные препараты, как с профилактической, так и с лечебной целью [2] обуславливают необходимость разработки эффективных схем лечения на основе изучения устойчивости *Candida spp.* к противогрибковым препаратам, на видовом и генетическом уровнях [1].

### Материалы и методы

Обследованы 49 ВИЧ-инфицированные пациенты с проявлениями ОФК на стадии 4В до и после проведения рекомендованной антимикотической терапии - флюконазол 200 мг в первые сутки, 100мг в дальнейшем в соответствии с российскими клиническими рекомендациями от 2 006г. [7].

Критериями включения пациентов с клиническими проявлениями орофарингеального кандидоза в исследование являлись: письменное информирован-

**Для корреспонденции:** Филина Ю.С., соискатель каф. инфекционных болезней МПФ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), E-mail: Julia.s.f@mail.ru

ное согласие пациента на участие в исследовании, наличие у пациента подтвержденного диагноза ВИЧ-инфекции на стадии 3 и 4 в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции [8] (незначительная боль и жжение при приеме пищи, наличие творожистого, трудно снимающегося налета с обнажением гиперемированной слизистой), по поводу которого пациенты не получали ранее антимикотическую терапию, а также возраст > 18 лет и отсутствие сахарного диабета 2 типа.

Для выделения культур *Candida spp.* образцы фекалий и мазков из ротоглотки, полученные у ВИЧ-инфицированных пациентов, засеивали на кровяной агар при помощи тампона, материалы инкубировались в термостате 24 ч при температуре 37°C. Затем производили пересев полученной культуры микроорганизмов на селективную среду Сабуро-2 при помощи микробиологической петли и вновь инкубировали в термостате 24 ч при температуре 37°C.

Идентификация *Candida spp.* проводилась с помощью различных методов: микроскопия мазков из культур, окрашенных по Граму, оценка чувствительности к антимикотикам с помощью диско-диффузионного метода, биохимических исследований с использованием коммерческих тест-систем (Remel, Erba Lachema). В качестве контроля использован метод видовой идентификации на основе мультиплексной ПЦР с видоспецифическими праймерами (Amplisens).

Проведенные исследования позволили разработать подходы к успешной терапии резистентного к флуконазолу кандидоза, что нашло отражение в клиническом наблюдении.

#### Приводим клинический случай

Больная У., 1977 г. р. (возраст 38 лет), жительница Московской области, обратилась в ГБУЗ ИКБ № 2 в апреле 2015 г. с жалобами на кашель, боли в грудной клетке при дыхании, наличие налета белого цвета на языке, сопровождающегося жжением, болезненностью.

**Анамнез заболевания.** Ухудшение самочувствия после внутривенного приема психоактивных веществ (ПАВ) - появление лихорадки, кашля, боли в грудной клетке при дыхании, налета белого цвета на языке, сопровождающегося жжением, болезненностью. Поступила в отделение повторно. Ранее, неоднократно находилась в профильном отделении ИКБ № 2 (февраль 2015 г., март 2015 г.), выписывалась за нарушение режима.

На учете в МГЦ СПИД состоит с 2000 г. С февраля 2018 г. получает АРТ: стокрин, комбивир. Ранее с 2012 г. неоднократно курсы АРТ, которые самостоятельно прерывала. В анамнезе - туберкулез легких в 2012 г., на диспансерном учете в ПТД по месту жительства.

**Анамнез жизни.** Росла и развивалась нормально. Внутривенное употребление ПАВ, по-

следний раз за 2 сут до поступления в стационар.

**Перенесенные заболевания:** детские инфекции, хронический гастродуоденит, туберкулез лёгких (2012 г.), пневмоцистная пневмония (2013 г.). Травм и операций не было. Наследственность: не отягощена.

**Физикальное обследование.** Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы нормальной влажности, бледные, отмечается незначительная отечность под глазами. В области языка налет, в виде белесоватых бляшек, напоминающих свернувшееся молоко, имеющих творожистый вид, налет легко снимается при соскабливании шпателем, после чего видно ярко-красное основание, с кровоточащей поверхностью (рис. 1). В паховой области постинъекционные «колодцы» без признаков инфицирования. В лёгких дыхание жесткое, рассеянные свистящие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД – 110/60 мм рт. ст., ЧСС – 74 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +2 см, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Очаговой, менингеальной симптоматики нет. Рост 165 см, вес 43 кг, ИМТ 15,79.

#### Результаты обследования

В отделении рентгенологических данных за пневмонию нет; на фоне а/б терапии не лихорадит. Учитывая ночную потливость, наличие туберкулезного процесса в анамнезе, отсутствия приёма протivotуберкулезной терапии, консультирована фтизиатром, рекомендовано дообследование.

При повторной рентгенографии органов грудной клетки - двухсторонняя нижнедолевая пневмония.

1. Иммунный статус: CD4 255 кл/мкл (N 570-1100), CD4-45% (N 31-46%), CD8 199 кл/мкл (N 450-850), CD8-35% (N 23-40%), CD4/8-1.28 (N 1-1,7), РНК ВИЧ 419 коп./мл (N- не обнаружено),



Клинические проявления орофарингеального кандидоза у пациентки с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования диско-диффузионным методом чувствительности к антимикотическим препаратам представителей рода *Candida spp.*, выделенных из ротоглотки у ВИЧ-инфицированного пациента

PCR	Итраконазол (задержка зоны роста в мм)	Кетаконазол (задержка зоны роста в мм)	Нистатин (задержка зоны роста в мм)	Амфотерцин В (задержка зоны роста в мм)	Клотримазол (задержка зоны роста в мм)	Флуконазол (задержка зоны роста в мм)
C. Glabrata до терапии	0	15	19	10	12	16
C. Glabrata после терапии	0	13	18	10	0	0
C. Albicans 1 до терапии	10	16	18	12	0	14
C. Albicans 2 до терапии	0	16	18	12	12	15
C. Albicans 1 после терапии	0	13	17	10	10	0
C. Albicans 2 после терапии	0	0	14	11	0	0

2. Маркеры вирусных гепатитов 777315 от 13.04.15: HbsAg - отрицательно, anti-HCV - положительно.

3. Общий анализ крови: эритроциты (4-5 · 10<sup>12</sup>/л) 3.10/л; гемоглобин (120-150 г/л) - 94 г/л; тромбоциты (180-320 · 10<sup>9</sup>/л) - 283 · 10<sup>9</sup>/л; лейкоциты (4-8 · 10<sup>9</sup>/л) - 3,3 · 10<sup>9</sup>/л; эозинофилы (1-2%) - 5; палочкоядерные (3-6%) - 2; сегментоядерные (51-67%) - 63; лимфоциты (23-42%) - 20; моноциты (4-8%) - 10. СОЭ - 21 мм/ч.

4. Биохимический анализ крови: общий белок - 73 г/л (N 64-86 г/л), альбумин - 37 г/л (N 34-48 г/л), глюкоза - 4.87 (N 3,5-6,5), мочевины - 3.7 ммоль/л (N 1,7-8,3 ммоль/л), креатинин - 64.40 (N 44—106 мкмоль/л), билирубин общий 1,8 (N 8,5—20,55 мкмоль/л), АЛТ - 17 (МЕ/л N 7—41 МЕ/л), АСТ - 24 МЕ/л (N 10—38), амилаза - 85 Ед/л (N 28—100 Ед/л)

5. Общий анализ мочи: относительная плотность - 1030 (N 1010—1025), pH 6.5 (N 5-7,0), белок - 0.26 (N 0-0,14), эпителий - плоский, лейкоциты - 3-5 (N 0-5), эритроциты - 1-3 (N 0-2), цилиндры - нет, слизь - нет, бактерии - нет.

6. Диагностика оппортунистических инфекций при исследовании бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР: ВЭБ - 2.2 · 10<sup>4</sup>, ЦМВ - отр., ВГ 6 типа - отр., ВПГ 1, 2 типа - отр., МВТ - отр., *Candida albicans* - отр., *Candida glabrata* - 2.0 · 10<sup>3</sup>, *Candida krusei* - отр.

7. Диагностика оппортунистических инфекций при исследовании мокроты методом ПЦР: ВЭБ - 4.8 · 10<sup>5</sup>, ЦМВ - отр., ВГ 6 типа - отр., ВПГ 1, 2 типа - ВПГ 2 типа, МВТ - отр., *Candida albicans* - отр., *Candida glabrata* - 5.7 · 10<sup>5</sup>, *Candida krusei* - отр.

8. БАЛ на флору: E. Faecalis, единичные *c.glabrata*

9. Моча на стерильность: E. Faecalis 10<sup>4</sup>

10. Моча на стерильность: E. Faecalis 10<sup>5</sup>, чувств. к ванкомицину, линезолиду, ампициллину.

**Рентгенография органов грудной клетки от 12.04.15:** усиление и деформация легочного рисунка.

**Бронхоскопия от 20.04.2015:** ларингопатия (гипертрофический ларингит?). Признаки бронхиальной дистонии.

**УЗИ гепатобилиарной системы 27.04.2015:** умеренные изменения в паренхиме печени по типу хронического процесса, умеренные диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Умеренное увеличение лимфатических узлов ворот печени.

**Пациентка получала лечение:** антибактериальную терапию (линкомицин, нормакс, бисептол, цефаток-

сим), инфузионную, дезинтоксикационную, противогрибковую терапию (флуконазол в капсулах по стандартной схеме [4] 200 мг в первые сутки, по 100 мг в последующие 13 сут), АРТ (стокрин 600 мг н/н комбивир 1тх2р/д).

На фоне проводимой комплексной терапии отмечено улучшение самочувствия, но двухнедельный прием флуконазола по стандартной схеме (200 мг в 1-е сут, по 100 мг в дальнейшем) не привёл к купированию симптомов орофарингеального кандидоза, у пациентки сохранялись жалобы на зуд, жжение и творожистые налёты на слизистой ротовой полости.

С целью выработки эффективной тактики лечения, методом ПЦР до и после проведения антимикотической терапии из мазка ротоглотки были выделены штаммы *Candida spp.* В случае выделения генетического различия штаммов одного вида, штаммы были пронумерованы (например *C. Albicans* 1 или 2, как до терапии, так и после).

Для определения чувствительности штаммов *Candida spp.* (выделенных методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки) антимикотическим препаратам был использован диско-диффузионный метод.

Результаты ПЦР мазка из ротоглотки и результаты определения чувствительности к антимикотическим препаратам представлены в таблице. В таблице отражены результаты определения чувствительности штаммов *Candida spp.* (выделенных методом ПЦР) диско-диффузионным методом к антимикотическим препаратам (задержка зоны роста в мм).

Результаты исследования чувствительности к антимикотическим препаратам представителей рода *Candida spp.*, выделенных из ротоглотки у ВИЧ-инфицированного пациента.

Данные приведённые в таблице отражают наличие чувствительности выделенных из ротоглотки штаммов *Candida spp.* к полиенам, как до, так и после лечения. Так, в случае нистатина, практически все штаммы продемонстрировали задержку зоны роста более 17мм, что определяет высокую чувствительность к данному антимикотическому препарату.

В случае с препаратами азолового ряда, отме-

чается смена штаммов чувствительных к флуконазолу и т.д. на штаммы устойчивые к данным антимикотическим препаратам в результате проведенного лечения (у штаммов, выделенных после лечения пациентки, наблюдается полное отсутствие задержки зоны роста при нанесении дисков с азоловыми препаратами), что объясняет неэффективность проводимой терапии.

Таким образом, после курса антимикотической терапии произошла смена штаммов на штаммы нечувствительные к флуконазолу, чем объясняется сохранение клинических симптомов кандидоза ротовой полости по завершении основного курса антифунгальной терапии.

Учитывая высокую чувствительность всех выделенных у пациентки по завершению лечения штаммов *Candida* к нистатину рекомендовано полоскание ротоглотки раствором с нистатином. Через 2 сут больная отметила полное исчезновение жалоб, связанных с ощущением жжения и дискомфорта в ротовой полости. При объективном осмотре - слизистая ротоглотки розовой окраски, без налетов.

Выписана из отделения в удовлетворительном состоянии за нарушение режима с диагнозом «ВИЧ-инфекция ст 4 В, фаза прогрессирования на фоне АРТ: орофарингеальный кандидоз. Туберкулез лёгких, пневмоцистная пневмония в анамнезе. Двухсторонняя нижнедолевая пневмония n°.

Иммунный блот положительный № 911 от 24.05.2001.

Сопутствующий: хронический гепатит С. Инфекция мочевыводящих путей (Е. Faecalis от 20.04.2015). Состояние после остеосинтеза правой ключицы. Трофическая язва правого голеностопного сустава. Энцефалопатия токсикометаболического генеза 2 ст., цефалгический, вестибулоатоксический с-м, симптоматическая эпилепсия. Полинейропатия конечностей токсикометаболического генеза. Остаточные явления невралгии левого лицевого нерва».

Рекомендована терапия в виде полоскания ротоглотки раствором нистатина. Плановое наблюдение в МГЦ СПИД.

### Обсуждение

Приведённое клиническое наблюдение отражает необходимость систематического мониторинга антимикотической чувствительности *Candida spp.*, что позволяет достичь клинической ремиссии при орофарингеальном кандидозе у ВИЧ инфицированных пациентов.

Таким образом, представляется перспективным индивидуальный подбор антимикотической терапии ещё до начала этиотропной терапии кандидоза, что поможет избежать нерационального использования антифунгальных препаратов и не-

обходимо для оперативной коррекции схем медикаментозной терапии.

Данный клинический пример отражает сохраняющуюся эффективность применения нистатина у ВИЧ инфицированных пациентов и демонстрирует необходимость критически оценивать шаблонный подход к лечению кандидоза любой локализации препаратами азолового ряда.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости систематического мониторинга антимикотической чувствительности *Candida spp.*, выделенных у ВИЧ инфицированных пациентов в ходе лечения. Данные о чувствительности являются полезными при оценке возможных причин неэффективности терапии и безусловно важны для оперативной коррекции схемы медикаментозной терапии. Повышение эффективности лечения может быть достигнуто путем гибкого подхода. Представляется перспективным индивидуальный подбор антимикотической терапии в зависимости от локализации патологического процесса и микробиологической характеристики каждого из изолятов *Candida spp.* В случае поверхностных микозов целесообразно применение нистатина, к которому чувствительно большинство штаммов *Candida spp.*, либо назначение эхинокандинов при неэффективности стандартных схем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Enwuru C.A. et al. Fluconazole resistant opportunistic oro-pharyngeal *Candida* and non-*Candida* yeast-like isolates from HIV infected patients attending ARV clinics in Lagos, Nigeria. *African health sciences*. 2008; 3 (8): 142–8.
2. Gago S. et al. *Candida* parapsilosis, *Candida* orthopsilosis, and *Candida* metapsilosis virulence in the non-conventional host *Galleria mellonella*. *Virulence*. 2014; 2(5): 278–85.
3. Pang W. et al. Prevalence of Opportunistic Infections and Causes of Death among Hospitalized HIV-Infected Patients in Sichuan, China // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2018; 3 (244): 231–42.
4. Мазус А.И., Каминский Г.Д. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых / Мазус А.И., Каминский Г.Д., Москва, 2014; 33-36.
5. Макеева И.М. и др. Препарат, содержащий стафилококковый бактериофаг в качестве препарата для лечения кандидоза. М.; 2009.
6. Михайлова Ю. В., Руднева М. В. Идентификация возбудителей микозов с помощью секвенирования ДНК. *Проблемы медицинской микологии*. 2013; 2 (15): 105–6.
7. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2013.
8. Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. Акад. РАМН В.В. Покровского / Юрин О.Г., М.; ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Поступила 10.07.2018

Принята в печать 10.07.2018

### Сведения об авторах:

**Волчкова Е.В.**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Несвижский Ю.В.**, доктор мед. наук, проф., каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Беляя О.Ф.**, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).