

Новые возможности комплексного лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания

А.О. Чарушин[✉], А.М. Еловиков, И.П. Чарушина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

Аннотация

Лечение рецидивирующих форм орофарингеального кандидоза (ОФК) у ВИЧ-инфицированных пациентов является серьезной клинической проблемой ввиду формирования устойчивых штаммов грибов рода *Candida*, угрозы развития инвазивных форм болезни и высоких экономических затрат, что обуславливает необходимость поиска новых схем терапии.

Цель. Усовершенствовать схему лечения ОФК на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем добавления к флуконазолу комплексного фитопрепарата Тонзилгон® Н и оценить ее эффективность.

Материалы и методы. В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 65 пациентов, составивших группы наблюдения и сравнения. Все участники получали терапию 7 дней флуконазолом с препаратом Тонзилгон® Н и монотерапию флуконазолом соответственно. В 1 и 8-е сутки проведена сравнительная оценка выраженности клинических признаков ОФК по визуально-аналоговой шкале. Выполнена количественная оценка уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне как критерия изменения уровня местной мукозальной защиты полости рта и глотки.

Заключение. Разработанная схема лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (стадии IVБ–В) препаратами флуконазол и Тонзилгон® Н является эффективной, что подтверждается достоверно более выраженным регрессом клинических проявлений ($p^{M-U} < 0,01$), а также повышением уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (от $0,62 \pm 0,33$ до $0,81 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ, орофарингеальный, кандидоз, флуконазол, Тонзилгон, секреторный, иммуноглобулин, ротовая жидкость, грибы, *Candida*, фитотерапия, растительный, хейлит, заед

Для цитирования: Чарушин А.О., Еловиков А.М., Чарушина И.П., Бабушкина М.Л., Чарушина Ю.А. Новые возможности комплексного лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания. Терапевтический архив. 2023;95(1):52–56. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202064

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for complex treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients in the later stages of the disease

Artem O. Charushin[✉], Aleksey M. Elovikov, Irina P. Charushina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

Abstract

Treatment of recurrent oropharyngeal candidiasis (OPC) in HIV-infected patients is a serious clinical problem due to the emergence of resistant *Candida* strains, the risk of invasive disease, and high economic costs, which warrants the need for new treatment regimens.

Aim. To improve the treatment regimen of OPC in the later stages of HIV infection by combining the complex herbal medicinal product Tonsilgon® N with fluconazole and evaluate the effectiveness of this combination.

Materials and methods. A comparative randomized clinical study included 65 patients divided into observation and comparison groups, receiving fluconazole plus Tonsilgon® N and fluconazole monotherapy, respectively, for 7 days. On days 1 and 8, the severity of OPC clinical signs was assessed using a visual analog scale. The secretory immunoglobulin A in saliva was measured as a criterion for changing the level of local mucosal protection of the oral cavity and pharynx.

Conclusion. This treatment regimen for oropharyngeal candidiasis in patients with HIV infection in the later stages of the disease (IVB–IVC) with fluconazole and Tonsilgon® N is effective, which is confirmed by a significantly more pronounced regression of clinical signs ($p^{M-U} < 0.01$), as well as an increase in the level of secretory immunoglobulin A in the oral fluid (from 0.62 ± 0.33 g/L to 0.81 ± 0.18 g/L; $p < 0.05$).

Keywords: HIV, oropharyngeal, candidiasis, fluconazole, Tonsilgon, secretory, immunoglobulin, oral fluid, fungi, *Candida*, herbal medicine, plant, cheilitis, angular stomatitis

For citation: Charushin AO, Elovikov AM, Charushina IP, Babushkina ML, Charushina YuA. New opportunities for complex treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients in the later stages of the disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):52–56. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202064

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чарушин Артем Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: art-charushin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9504-4046

Еловиков Алексей Михайлович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера»

Чарушина Ирина Петровна – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». ORCID 0000-0001-9089-2871

[✉]Artem O. Charushin. E-mail: art-charushin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9504-4046

Aleksey M. Elovikov

Irina P. Charushina. ORCID 0000-0001-9089-2871

Введение

ВИЧ-инфекция без антиретровирусной терапии характеризуется неуклонным прогрессирующим иммунодефицитом, что на поздних стадиях обуславливает хроническое и рецидивирующее течение распространенного оппортунистического микоза орофарингеального кандидоза (ОФК). Неоднократные повторные курсы эмпирического лечения азольным антимикотическим препаратом флуконазол у этой категории ВИЧ-инфицированных приводят к формированию устойчивых штаммов грибов рода *Candida*. Как следствие, возникают высокий риск развития инвазивных форм кандидоза, большие экономические затраты пациента и лечебного учреждения, а также снижение качества жизни больного.

Указанные особенности подчеркивают необходимость усовершенствования схем лечения ОФК у больных ВИЧ-инфекцией. Одним из направлений может стать добавление к антимикотической терапии флуконазолом лекарственного фитопрепарата Тонзилгон® Н* (ФП) с противовоспалительным, антисептическим и иммуномодулирующим действием. Для лечения кандидоза полости рта и глотки у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ФП ранее не использовался. В литературных источниках отсутствуют сообщения о комбинированном применении флуконазола и ФП.

Цель исследования – усовершенствовать схему лечения ОФК на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем добавления к флуконазолу ФП (Тонзилгон® Н) и оценить ее эффективность.

Материалы и методы

Проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности схем лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздней стадии. В работу включены 65 пациентов (32 женщины и 33 мужчины), которые проходили лечение в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница». Средний возраст участников составил $32,77 \pm 4,43$ года.

Критерии включения: ОФК у всех больных в псевдомембранозной клинической форме, с локализацией налетов на слизистой оболочке полости рта и ротоглотки, включая небные миндалины. Заболевание вызвано микромицетами *Candida albicans*, чувствительными к флуконазолу, развилось на фоне IV стадии ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского 2001 г.), без антиретровирусной терапии, в фазе прогрессирования.

Выделены сопоставимые ($p < 0,05$) группы наблюдения и сравнения (контрольная). Пациенты группы наблюдения получали пероральную терапию флуконазолом в суточной дозировке 150 мг, а также ФП по 2 таблетки 4 раза в день в течение 7 сут. В контрольной использовался только флуконазол.

На 1 и 8-е сутки лечения проводили сравнительную оценку выраженности пяти атрибутивных клинических признаков ОФК: цвет и влажность слизистой оболочки глотки; распространенность и объем налетов на слизистой оболочке полости рта и небных миндалин; наличие ангулярного хейлита (заед) в углах рта. Использовалась предложенная нами 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где значению 0 соответствует отсутствие признака, а 10 – максимальные его проявления, на которую ранее

получено свидетельство о рационализаторском предложении №2736 от 22.09.2017.

Кроме того, выполняли количественную оценку уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в ротовой жидкости как критерия изменения уровня местной мукозальной защиты полости рта и глотки. Биологический материал (слюну) собирали в утренние часы (до чистки зубов, приема пищи и курения) на 1 и 8-е сутки лечения. По методике пациент 20 с тщательно полоскал полость рта и ротоглотку 5 мл стерильного раствора 0,9% натрия хлорида, затем сплевывал содержимое в пробирку.

Уровень sIgA определяли в иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК ПККИБ методом радиальной иммунодиффузии по Д. Манчини. Результаты сравнивали со средним уровнем sIgA в слюне ($0,63 \pm 0,01$ г/л) у 20 человек без патологии полости рта и ВИЧ-инфекции.

Результаты

При стандартном оториноларингологическом осмотре во время поступления у пациентов группы наблюдения отмечались грибковые налеты на слизистой оболочке полости рта и глотки (СОПРГ), составлявшие в среднем по ВАШ $6,12 \pm 0,20$ балла. После лечения по предложенной схеме (флуконазол + ФП) выявлено значительное улучшение – среднее значение признака уменьшилось на $5,76 \pm 0,15$ – до $0,36 \pm 0,10$ балла. При этом у $69,70 \pm 8,00\%$ больных псевдомембран не выявлено совсем (табл. 1). В контрольной группе отмечался менее выраженный эффект – уровень признака снизился на $4,41 \pm 0,11$ балла ($p^{M-U} = 0,0047$). У $65,63 \pm 8,40\%$ больных сохранялись единичные элементы на СОПРГ.

У пациентов обеих групп СОПРГ была гиперемизированной при поступлении: $8,94 \pm 0,13$ балла в группе наблюдения, $8,34 \pm 0,14$ – в группе сравнения. Разница в показателях статистически не значима ($p^{M-U} < 0,5$). На 8-е сутки лечения в исследуемой группе слизистая оболочка приобрела физиологическую окраску, ее цвет в среднем оценен на $5,00 \pm 0,09$ балла ($p^{Wilc} = 0,000001$). В контрольной группе также отмечен положительный эффект. Однако у отдельных пациентов отмечались остаточные явления гиперемии. Среднее значение признака составило $6,00 \pm 0,14$ балла. Таким образом, в группе наблюдения установилось более значительное изменение цвета СОПРГ ($p^{M-U} = 0,0044$).

Показатель увлажненности слизистой оболочки у больных в группах до назначения лечения достоверно не различался, отмечалась выраженная ксеростомия: $1,06 \pm 0,10$ и $1,63 \pm 0,13$ балла по ВАШ соответственно ($p^{M-U} > 0,05$). После лечения в опытной группе выявлены более выраженные достоверные положительные изменения исследуемого признака. В среднем показатель влажности слизистой увеличился до $5,61 \pm 0,11$ балла, в контрольной группе – до $4,25 \pm 0,19$ ($p^{M-U} = 0,0047$).

При оценке распространения грибковых налетов на небных миндалинах в обеих группах в 1-е сутки исследования значимых различий не выявлено ($p^{M-U} < 0,86$); **рис. 1**.

После лечения по разработанной схеме налеты на миндалинах практически исчезли ($0,18 \pm 0,07$ балла). В контрольной группе на 8-е сутки отмечались остатки псевдомембран, оцененные в среднем на $1,00 \pm 0,13$ балла.

Аналогичный характер изменений установлен и при оценке выраженности заед в углах рта. До лечения у больных опытной и контрольной групп выявлен ангулярный хейлит – $5,18 \pm 0,35$ и $5,88 \pm 0,45$ балла соответственно.

*Тонзилгон® Н, таблетки покрытые оболочкой РУ П N014245/01 от 29.12.2011.

Таблица 1. Оценка клинических проявлений ОФК по ВАШ до и после лечения флуконазолом в сочетании с ФП (группа наблюдения) и монотерапией флуконазолом (группа контроля); $n=65$

Table 1. Assessment of oropharyngeal candidiasis clinical signs using Analog Visual Scale before and after treatment with fluconazole + herbal medicinal product (observation group) and fluconazole monotherapy (control group); $n=65$

| Признак | Группа наблюдения ($n=33$) | | | Группа контроля ($n=32$) | | |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------|---|----------------------------|----------------------|---|
| | до лечения, баллы | после лечения, баллы | разница значений признака до и после лечения, баллы | до лечения, баллы | после лечения, баллы | разница значений признака до и после лечения, баллы |
| | $M \pm m$ | $M \pm m$ | $M \pm m$ | $M \pm m$ | $M \pm m$ | $M \pm m$ |
| Налеты на СОПРГ | 6,12±0,20 | 0,36±0,10 | 5,76±0,15 | 6,16±0,23 | 1,75±0,19 | 4,41±0,11 |
| Цвет СОПРГ | 8,94±0,13 | 5,00±0,09 | 3,94±0,12 | 8,34±0,14 | 6,00±0,14 | 2,34±0,13 |
| Увлажненность СОПРГ | 1,06±0,10 | 5,61±0,11 | 4,55±0,17 | 1,63±0,13 | 4,25±0,19 | 2,62±0,16 |
| Налеты на небных миндалинах | 1,67±0,19 | 0,18±0,07 | 1,39±0,17 | 1,88±0,14 | 1,00±0,13 | 0,88±0,10 |
| Заеды в углах рта | 5,18±0,35 | 0,33±0,11 | 4,85±0,28 | 5,88±0,45 | 1,88±0,22 | 4,00±0,29 |

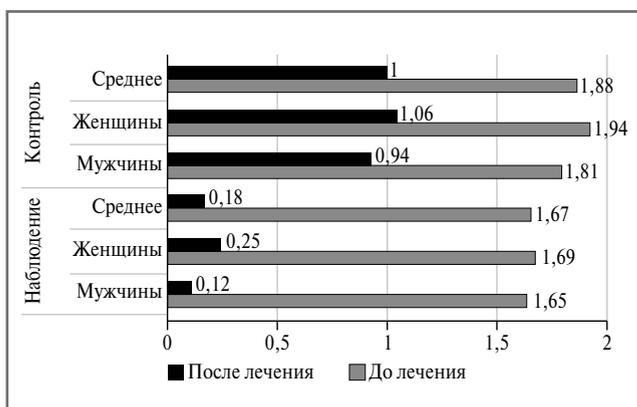


Рис. 1. Распространенность грибковых налетов на небных миндалинах, СОПРГ у пациентов групп наблюдения и контроля, оценка по ВАШ.

Fig. 1. The rate of fungal plaques on the palatine tonsils and oral and pharyngeal mucosa in patients of observation and control groups as assessed using Analog Visual Scale.

На 8-е сутки лечения регресс заед отмечен у всех пациентов, более достоверно выраженный у больных группы наблюдения. Среднее значение признака составило $0,33 \pm 0,11$ балла по сравнению с $1,88 \pm 0,22$ в группе сравнения. Таким образом, в клинической части исследования выявлены статистически достоверно выраженные положительные изменения всех изучаемых признаков в группе наблюдения, где применяли ФП.

В иммунологической части исследования определены уровни sIgA в слюне до и после лечения в обеих группах (рис. 2). До лечения среднее количество иммуноглобулинов в группе наблюдения составляло $0,62 \pm 0,02$ г/л, в группе сравнения – $0,72 \pm 0,08$ г/л. Полученные значения, как и уровень антител у лиц без иммуносупрессии ($0,63 \pm 0,01$ г/л),

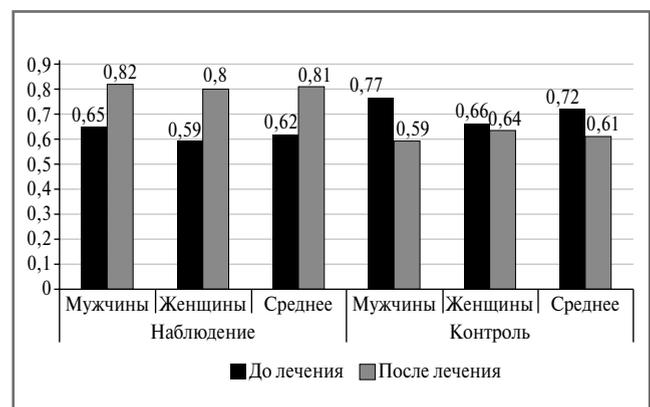


Рис. 2. Уровень sIgA у пациентов групп наблюдения и контроля до и после курса терапии (г/л).

Fig. 2. The level of secretory immunoglobulin A (g/L) in patients of observation and control groups before and after therapy.

статистически значимо не различались ($t < 2$, $p > 0,05$). После лечения у пациентов, применявших ФП, отмечено достоверное повышение среднего уровня sIgA на 30,65% – до $0,81 \pm 0,03$ г/л ($t = 5,27$, $p < 0,05$).

В группе сравнения на 8-е сутки терапии подобного увеличения уровня иммуноглобулинов не отмечено, в среднем результат составил $0,61 \pm 0,02$ г/л, что меньше исходного на 15,28% ($t = 1,33$, $p > 0,05$).

Для иллюстрации эффективности предложенной схемы лечения приводим клинический пример из числа наблюдаемых нами пациентов. Пациент Г., 33 года, госпитализирован в специализированное отделение ГБУЗ ПК ПККИБ с диагнозом – «ВИЧ-инфекция, IVB стадия, фаза прогрессирования в отсутствие антиретровирусной терапии, менингоэнцефалит. Хронический гепатит С, ОФК». Уровень CD4+Т-лимфоцитов – 54 клетки в 1 мм^3 крови.

При осмотре полости рта и ротоглотки установлена псевдомембранозная форма ОФК. Характерные грибковые «творожистые» налеты занимали около 70% площади слизистой оболочки (7 баллов по ВАШ). Псевдомембраны располагались во всех локусах полости рта и глотки, включая единичные элементы на зевной поверхности небных миндалин (1 балл). Слизистая оболочка гиперемирована (8 баллов), сухая (1 балл по ВАШ). В углах рта наблюдались микотические заеды длиной до 3,5 мм (7 баллов). Уровень sIgA – 0,64 г/л.

На фоне лечения препаратом флуконазол и ФП отмечалась выраженная положительная динамика. После лечения на слизистой оболочке полости рта и небных миндалин налеты не выявлялись. Длина заедов уменьшилась до 0,5–1 мм (1 балл). Слизистая оболочка приобрела физиологическую окраску (5 баллов), стала влажной на 6 баллов. Концентрация sIgA в ротовой жидкости увеличилась до 0,75 г/л. К концу курса этиотропной терапии пациент не имел жалоб со стороны полости рта и глотки. При контрольном микологическом исследовании отделяемого полости рта и ротоглотки после лечения микромицеты *Candida* spp. не выделялись.

Обсуждение

Исследуемый ФП известен в медицинском сообществе с 1933 г. С тех пор в разных странах проводились клинические исследования, показавшие его эффективность при лечении острой и хронической патологии глотки у взрослых и детей – прежде всего тонзиллита и фарингита. В большинстве работ авторы использовали ФП как компонент комплексного консервативного лечения [1–4]. В частности, положительный эффект лекарства в качестве монотерапии острого тонзиллофарингита нестрептококкового генеза продемонстрирован в работе Г.Д. Тарасовой и соавт. [5], хронического фарингита – в исследовании А.И. Крюкова и соавт. [6].

Для лечения ОФК у ВИЧ-инфицированных пациентов ФП ранее не применяли. Полученные нами в сравнительном исследовании результаты свидетельствуют об эффективности схемы флуконазола и ФП в лечении орофарингеального микоза у данной категории иммунокомпрометированных больных, подтверждаемой не только оценкой регресса признаков заболевания, но и объективным, лабораторно установленным, статистически значимым увеличением уровня sIgA в ротовой жидкости. Важная роль sIgA ротовой жидкости в антимикотической

защите СОПРГ является доказанной [7]. Повышение уровня исследуемых местных защитных гуморальных факторов, возможно, уменьшит частоту рецидивов ОФК у данной категории пациентов.

Использованная схема лечения, включающая ФП, отражена в полученном на изобретение РФ патенте №2715230 «Способ лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания» (дата регистрации – 26.02.2020).

Заключение

Разработанная схема лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (стадии IVB–B) лекарственными препаратами флуконазол и Тонзилгон® Н является эффективной, что подтверждается достоверно более выраженным регрессом клинических проявлений ($p^{M-U} < 0,01$), а также повышением уровня sIgA в ротовой жидкости (от $0,62 \pm 0,33$ до $0,81 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,05$). Предложенная усовершенствованная схема может быть использована практическими врачами-инфекционистами и оториноларингологами для более эффективного лечения ОФК у ВИЧ-инфицированных больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ОФК – орофарингеальный кандидоз

СОПРГ – слизистая оболочка полости рта и глотки
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Препарат Тонзилгон Н в лечении хронического тонзиллита у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;59(3):4-6 [Drynov GI, Ivanyushina OK, Dyakova FN. Tonsilgon® N in Therapy of Chronic Tonsillitis in Children. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;59(3):4-6 (in Russian)].
2. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;4:25-9 [Smirnova GI. Experience of use of Sinupret and Tonsilgon N in prophylaxis and treatment of frequent acute respiratory diseases in children. *Detskii doktor*. 2001;4:25-9 (in Russian)].
3. Хабаров А.С., Барышева Г.Н., Бахарева И.В., и др. Иммунореабилитация фитопрепаратом «Тонзилгон Н» лиц, находившихся в экологически неблагоприятном районе. *Российская ринология*. 2014;22(1):26-31 [Khabarov AS, Barysheva GN, Bakhareva IV, et al. Tonsilgon N immunorehabilitation of people, who lived in ecologically unfavorable areas. *Russian Rhinology*. 2014;22(1):26-31 (in Russian)].

4. Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Кольченко И.И. Иммунокорректирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. *РМЖ*. 2008;16(25):1684-7 [Kovalenko LP, Shipayeva EV, Kolchenko II. Immunocorrecting Properties of Tonsilgon N Phytoparate. *RMJ*. 2008;16(25):1684-7 (in Russian)].
5. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Кириченко И.М. Значение фитотерапии в лечении острого тонзиллофарингита нестрептококкового генеза. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):65-70 [Tarasova GD, Mirzabekyan EV, Kirichenko IM. The value of herbal medicine in the treatment of acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal genesis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):65-70 (in Russian)].
6. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Микотические поражения ЛОР органов. *Лечебное дело*. 2011;3:10-6 [Kryukov AI, Kunelskaya VYa, Shadrin GB. Mycotic Damage in Otorhinolaryngology. *Lechebnoe delo*. 2011;3:10-6 (in Russian)].
7. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2010;12(4):3-9 [Shabashova NB. Peculiarities of the local immune answer and its defects at oropharyngeal candidosis (review). *Problems in medical mycology*. 2010;12(4):3-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2023



OMNIDOCTOR.RU