

УДК 616.24.036-085

Л.С. Осипова, П.В. Грішило, Л.В. Кузнєцова, Л.І. Романюк, В.І. Літус, В.О. Грем'яков
КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУКОНАЗОЛУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ
НЕСПЕЦИФІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Київський міський алергологічний центр*

В останні роки набуває великого значення проблема мікотичного ураження дихальних шляхів. Спостерігається значне зростання грибкових захворювань як запальної, так і алергічної природи [2, 3, 4].

Кандидозна інфекція може приводити до алергічної перебудови організму та виникненню різних алергічних реакцій і захворювань. Гриби роду *Candida*, містять повноцінні та активні антигени та спроможні викликати сенсibiliзацію організму, яка може розвиватися не тільки при клінічно виражених формах мікозу, але й у носіїв кандидозу. Гриби роду *Candida* в одних випадках мають самостійну алергізуючу дію, в інших — беруть участь у формуванні та підтримці алергічних реакцій нарівні з іншими алергізуючими факторами. Виникнення алергічного компонента значно змінює клінічні симптоми, обтяжує перебіг кандидозу та того первинного захворювання, на фоні якого останній розвинувся. Часто алергічне ускладнення кандидозу стає більш тяжким, ніж саме грибкове захворювання (наприклад, мікотична бронхіальна астма, кандидозна екзема та ін.) [1, 2, 3].

Слід зазначити, що серед великої кількості різноманітних факторів, які мають етіологічне значення в розвитку симптомокомплексу бронхіальної астми, роль дріжджеподібних грибів ще враховується недостатньо. Відомо, що наявність патогенних та сапрофітних грибів сприяє розвитку обструкції дихаль-

них шляхів, а астма може розвиватися після грибкових інфекцій легень.

Факторами ризику при розвитку цієї патології є багато причин, зокрема захворювання з порушенням імунологічного стану, застосування кортикостероїдів, які пригнічують імунітет [2, 4, 6], а також усунення конкурентної дії нормальної бактеріальної флори під впливом антибіотиків.

Є досить широкий спектр захворювань, що обтяжуються грибковою інфекцією. До них належить гормонозалежна бронхіальна астма [2, 4]. За даними літератури, у хворих на бронхіальну астму, в базову терапію яких включені кортикостероїди, найчастіше виявляються грибки роду *Candida*.

Деякі автори вказують, що алергічні прояви в легенях можуть виникати і при незначній кількості кандидозної флори в дихальних шляхах. При цьому має значення не кількість виявлених колоній грибів, а реакція організму хворого на грибки [1, 2].

До теперішнього часу лікування хворих з грибковими ураженнями дихальних шляхів було дуже складним, тому що досі відомі та найчастіше застосовувані препарати мають, на жаль, незначну протигрибкову активність, а також гепатотоксичну дію, що також обмежує їх застосування [2, 5].

Одним із шляхів підвищення клінічної ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із супутніми грибковими ураженнями є застосування нових протигрибкових препаратів.

Метою роботи було вивчення ефективності нового протигрибкового препарату флуконазолу (виробництва фармацевтичного підприємства "ЮРІЯ-ФАРМ", м. Київ) та можли-

Таблиця 1

Показники росту *Candida albicans* в харкотинні у хворих на бронхіальну астму до та після лікування протигрибковими препаратами

Строки обстеження	I-а група (n=20) (флуконазол)						II-а група (n=15) (ністатин або леворін)						III-а група (n=17) (контрольна)					
	Значний ріст		Помірний ріст, або поодинокі колонії		Відсутність росту		Значний ріст		Помірний ріст, або поодинокі колонії		Відсутність росту		Значний ріст		Помірний ріст, або поодинокі колонії		Відсутність росту	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
До лікування	7	35	13	75	—	—	5	33,3	10	66,7	—	—	6	35,3	11	64,7	—	—
Після лікування	—	—	2	10,0	18	90,0	4	26,7	9	60,0	2	13,3	5	29,4	12	70,6	—	—

вості підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із супутніми мікотичними ураженнями дихальних шляхів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 52 хворих на бронхіальну астму віком від 18 до 58 років. У всіх хворих при бактеріологічному дослідженні харкотиння або бронхоальвеолярного змиву були знайдені грибки роду *Candida*. Хворі були розподілені на 3 групи: 1-а група — 20 осіб, в комплексній терапії яких був застосований флуконазол по 200 мг один раз на день на протязі 10–14 днів внутрішньовенно крапельно; 2-гу групу склали 15 пацієнтів на бронхіальну астму, які в комплексній терапії одержували ністатин або леворін по 500 тис. Од 4 рази на день на протязі 12–14 днів; 3-ю групу склали 17 хворих, які одержували базову терапію бронхіальної астми.

У всіх хворих проводилось мікологічне дослідження харкотиння, для чого матеріал висівався на поживне середовище Сабуро. Проведено також біохімічне дослідження функції печінки, нирок, визначення рівня холестерину та загального біл-

ку з метою оцінити можливу гепатотоксичну та нефротоксичну дію препарату. Наряду з цим використовувались внутрішньошкіряні проби з алергенами грибів *Candida albicans* до та через 1,5–2 місяці після лікування. За нашими спостереженнями у хворих переважали алергічні реакції уповільненого типу. Реакцію з розміром інфільтрату 8–19 мм вважали позитивною (+); 20–29 мм — позитивною (++) ; 29 мм і більше — позитивною (+++). Ерітематозні та нестійкі реакції розглядали як сумнівні і не враховували.

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 наведені дані про результати дослідження харкотиння у обстежених хворих.

Як видно з таблиці 1 у всіх пацієнтів при поступленні до клініки визначались в харкотинні грибки роду *Candida*, причому значний ріст спостерігався приблизно у 30 % хворих. Під впливом лікування мікологічна картина харкотиння почала значно розрізнятися в різних групах обстежених.

Так, найбільш ефективним виявилось застосування флуконазолу в комплексній терапії, що призвело до санації харкотиння (у відношенні грибкової флори) у переважної більшості пацієнтів (90 %), застосування ж ністатину або леворину призводить до санації харкотиння тільки у 13,3 % хворих, а відсутність протигрибкових препаратів в комплексній терапії не змінює мікологічної картини.

Результати вивчення ступеню сенсibiliзації хворих до грибкових антигенів за рівнем шкіряних проб представлені в таблиці 2.

Виходячи з наведених даних, ступінь сенсibiliзації у всіх групах хворих до лікування був однаковий.

Після лікування (дослідження проводилось через 2 місяці після закінчення курсу терапії) у групі хворих, які одержували флуконазол (1-а група) значно зменшилась інтенсивність проявів шкіряних проб до вказаного алергену. У 2-й групі, пацієнти якої одержували інші протигрибкові препарати та в 3-й (контрольній) — змін цих показників практично не відбувалось. Необхідно зазначити, що через 2-а місяці після лікування рівень шкіряних проб залишався досить високий.

У осіб 1-ї групи (які одержували флуконазол) відзначена більш виражена позитивна динаміка клінічного перебігу бронхіальної астми, що проявлялось у зменшенні частоти нападів задухи, кашлю, кількості харкотиння, покращанні показників функції зовнішнього дихання у порівнянні з хворими другої та третьої груп.

Враховуючи значну токсичну дію відомих протигрибкових препаратів, ми провели визначення біохімічних показників сироватки крові у всіх хворих для виявлення можливої гепатотоксичної, нефротоксичної дії та інших можливих токсичних впливів флуконазолу. Результати дослідження наведені в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3 флуконазол не викликав змін основних біохімічних показників у всіх хворих.

Таблиця 2

Результати внутрішньошкіряних проб з грибковими алергенами у хворих на бронхіальну астму

Групи хворих	Строки обстеження			
	Абс. число	%	Абс. число	%
1-а група (n=20) негативна	2	10	4	20,0
Позитивна (+)	4	20,0	8	40,0
Позитивна (++)	8	40,0	6	30,0
Позитивна (+++)	6	30,0	2	10,0
2-а група (n=15) негативна	1	6,7	1	6,7
Позитивна (+)	3	20,0	5	33,3
Позитивна (++)	8	53,3	6	40,0
Позитивна (+++)	3	20,0	3	20,0
3-я група (n=17) негативна	2	11,8	2	11,8
Позитивна (+)	3	17,6	4	23,5
Позитивна (++)	6	35,3	6	35,3
Позитивна (+++)	6	35,3	5	29,4

Таблиця 3

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на бронхіальну астму до та після лікування протигрибковими препаратами

Показники	До лікування			До лікування			Межі фізіологічних коливань
	1-а група	2-а група	3-я група	1-а група	2-а група	3-я група	
Білірубін загальний, (ммоль/л)	18,0±3,1	15,4±2,8	17,5±3,2	16,4±3,8	14,6±3,2	17,3±2,9	8,5–20,5
Білірубін прямий, (ммоль/л)	3,9±1,1	2,6±0,9	3,2±0,7	2,9±0,6	3,2±0,8	3,4±0,8	0,8–5,1
Білірубін непрямий, (ммоль/л)	12,0±2,1	14,4±1,2	12,5±2,0	11,7±1,9	12,7±2,1	14,1±1,8	6,4–15,4
АЛТ (ммоль/л)	0,32±0,04	0,38±0,04	0,34±0,05	0,41±0,03	0,39±0,04	0,43±0,05	0,1–0,48
АСТ (ммоль/л)	0,56±0,06	0,52±0,04	0,49±0,04	0,53±0,03	0,57±0,03	0,56±0,06	0,1–0,65
Холестерин (ммоль/л)	5,4±0,2	5,2±0,3	5,0±0,4	4,9±0,3	5,1±0,4	4,8±0,3	3,1–6,5
Сечовина (ммоль/л)	14,8±2,5	15,0±2,1	14,5±3,0	13,7±2,1	14,6±3,1	12,8±2,4	16,7–18,6
Креатинін (ммоль/л)	6,8±1,6	8,7±1,8	7,8±2,1	7,3±1,4	8,4±1,4	7,3±1,1	4,4–17,6
Загальний білок (г/л)	66,3±3,8	66,7±3,7	67,2±3,1	69,4±2,9	68,5±2,8	69,3±3,0	65,0–85,0
Цукор крові	5,31±1,15	5,31±1,20	5,71±1,13	4,98±1,15	5,43±1,34	5,12±1,56	3,5–6,1

В процесі дослідження не було зареєстровано випадків побічних реакцій, але при більшій кількості спостережень ми не можемо виключати таку можливість.

Висновок

Застосування інфузійної форми флуконазолу в комплексній терапії хворих на бронхіальну астму із супутніми мікотичними ураженнями дихальних шляхів призводить до санації мокроти (особливо по відношенню до грибків роду *Candida*) та зменшення сенсibiliзації організму до грибкових алергенів, що сприяє покращанню клінічного перебігу захворювання.

Таким чином, препаратом вибору у пацієнтів із вищезазначеною патологією може бути рекомендовано внутрішньовенне введення флуконазолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Кашкин П.Н., Лисин В.В.* Практическое руководство по медицинской микологии. — Ленинград, 1983.
2. Кулага В.В., Романенко И.М., Черномордик А.Б. Кандидозы и их лечение. — Киев "Здоров'я", 1985. — 125 с.
3. *Ласиця Т.С.* Значення мікотичної інфекції у виникненні та перебігу бронхолегеневих захворювань // Укр. пульмонолог. журн. — 1998. — № 2. — С. 70–71.
4. *Новэй Х.С.* Бронхиальная астма: Принципы диагностики и лечения / Под ред. М.Э. Гершвина. — Москва, 1984. — С. 289–331.
5. *Ципкун О.Г., Давидова Ю.В.* Застосування дифлюкану у лікуванні хворих на кандидоз // Укр. медичний часопис. — 1997. — № 1. — С. 81–82.

6. *Шмушкович Б.И.* // Бронхиальная астма: Воспалительная природа морфологических и биохимических изменений дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Под ред. А.Г. Чучалина. — Москва, 1997. — С. 199–226.

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУКОНАЗОЛУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ НЕСПЕЦИФІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

Л.С. Осипова, П.В. Грішило, Л.В. Кузнецова, Л.І. Романюк, В.І. Літус, В.О. Грем'яков

Резюме

В статті наведені дані про застосування нового інфузійного протигрибкового препарату флуконазолу у хворих на бронхіальну астму із супутніми мікотичними ураженнями дихальних шляхів та порівняльний аналіз дії різних протигрибкових препаратів.

CLINICAL EXPERIENCE OF FLUCONAZOLE APPLICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES

L.S. Osipova, P.V. Grishilo, L.V. Kuznetsova, L.I. Romanyuk, V.I. Litus, V.O. Grem'yakov

Summary

The article presents the data on application of novel infusion of antimycotic medicine fluconazole in asthma patients with concomitant fungal lesions of respiratory tract and comparative analysis of activity of different antifungal drugs.