

УДК 616.36-002.2-053.282-085.33

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИГРИБКОВОГО АНТИБІОТИКА «ПІМАФУЦИН» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ У ДІТЕЙ

М. Ф. Денисова, Н. М. Музика, Т. О. Лисяна, О. І. Матяшова

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, Київ

Ключові слова: діти, хронічний вірусний гепатит, дисбактеріоз, комплексна терапія, неінвазивний кандидоз кишечника, натаміцин.

Кишкова мікрофлора, як складова екологічної системи макроорганізм — мікрофлора, є найважливішим компонентом гомеостазу і чутливою індикаторною системою, що реагує на зміни у стані здоров'я організму господаря. Відомо, що за вірусних гепатитів виникають сприятливі умови для розвитку дисбіотичних зрушень, оскільки різко змінюється середовище існування мікроорганізмів у кишечнику внаслідок порушення функціонального стану печінки, шлунка, підшлункової залози, кишечника й процесу жовчовиділення. [1, 2, 4–6]. Виявлено, що порушення складу мікрофлори кишечника за вірусних гепатитів характеризується, як правило, висіванням з високою частотою грибів роду *Candida* (І. В. Шутова, К. Я. Соколова та ін., 1999), що обтяжує клінічний перебіг захворювання. Отже, питання діагностики й лікування кандидозу є надзвичайно важливими.

Candida — компонент нормальної мікрофлори слизових оболонок. Однак, коли в пацієнта наявні певні симптоми (здуття кишечника, діарея) на тлі надмірного росту грибів *Candida*, слід говорити про кандидоз. Кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника, що виникли як вторинні стани, можуть відігравати значну роль у патогенезі основного захворювання (наприклад вірусних гепатитів). У цьому разі до комплексної терапії основного захворювання мають входити лікувальні заходи, спрямовані на корекцію виявлених порушень у мікробіоценозі кишечника.

Задля антифунгальної дії лікар може обрати полієнові (малорезорбтивні) антимікотики або антимікотики системної дії, що зазвичай всмоктуються у верхніх відділах кишечника й у потрібних концентраціях не виділяються або виділяються короткочасно в просвіт клубової і товстої кишок, тому для лікування кишкового кандидозу потрібно проводити адекватний курс лікування нерезорбтивними протигрибковими препаратами [2].

До того ж у разі вірусних гепатитів, коли більшою чи меншою мірою ушкоджено одну з найважливіших елімінаційних систем організму — печінку, дуже важливо вберегти організм від додаткового навантаження лікарськими засобами, яке здебільшого зумовлюють резорбтивні антимікотики системної дії (кетоконазол, флуконазол, ітраконазол і под.).

З огляду на викладене, у дитячій практиці можна застосовувати високоефективний і безпечний антимікотичний препарат «Пімафуцин». Натаміцин (активна речовина препарату «Пімафуцин») — полієновий антимікотик групи макролітів, має широкий спектр фунгіцидної активності, за умови приймання всередину діє лише в просвіті кишок. «Пімафуцин» справляє сильну фунгіцидну дію, особливо стосовно грибів роду *Candida*, водночас він зовсім не токсичний, його добре переносять хворі. Випадків резистентності до натаміцину в клінічній практиці не спостерігали. Крім того, що особливо важливо для хворих на хронічні гепатити, «Пімафуцин» можна призначати тривало або кількома повторними курсами в міру потреби, він не взаємодіє з іншими медикаментозними препаратами. Також важливо, що вікових обмежень для призначення препарату немає, його можна застосовувати, починаючи з періоду новонародженості.

Названі позитивні властивості «Пімафуцину» дали нам підставу призначати його як антимікотичний засіб для лікування кандидозу кишечника у хворих на хронічні гепатити.

Ми вивчали стан мікрофлори товстої кишки в дітей, хворих на хронічні гепатити вірусної етіології, й ефективність протигрибкового антибіотика «Пімафуцин» для лікування кандидозу кишечника.

Матеріал і методи дослідження

Спостерігали 30 дітей із хронічними вірусними гепатитами В та С. Діагноз хронічного гепати-

ту верифікували на підставі результатів загальноприйнятих методів клініко-параклінічного обстеження. Ступінь порушення біоценозу кишечника оцінювали кількісно та якісно загальноприйнятими методами (див. методичні рекомендації «Діагностика і лікування дисбактеріозів кишечника»). Використовували розширений спектр диференціально-діагностичних і селективних живильних середовищ: Ендо, жовтково-сольовий агар, кров'яний агар, середовище Сабура, Блоурока, тіогліколеве середовище (фірми «Бектор Дикінсон»), бісмут сульфід агар, MRS («Бектор Дикінсон»), селенітове середовище.

Кількісні показники росту бактерій виражали в десяткових логарифмах від кількості мікробних клітин і піддавали їх статистичній обробці. Отримані результати зіставляли з аналогічними показниками здорових дітей. Аналіз результатів бактеріологічних досліджень засвідчив, що в більшості обстежених дітей (64,7%) наявні ознаки дисбактеріозу II ступеня, в інших (35,3%) — III ступеня. Дисбіотичні порушення в дітей з дисбактеріозом II ступеня характеризувалися зниженням кількісного вмісту ендогенної флори і зростанням концентрації умовно-патогенних ентеробактерій.

У дітей з дисбактеріозом III ступеня порушення біоценозу полягали в істотному зростанні кількості умовно-патогенних бактерій, таких як стафілокок золотавий, гемолітична кишкова паличка, гемолітичний стрептокок. У всіх хворих, незалежно від ступеня дисбактеріозу, дисбіотичні зміни характеризувалися високою частотою висівання грибів роду *Candida* (63,5%), а також формуванням у 68,1% обстежених трикомпонентних асоціацій патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Клінічною ознакою дисбактеріозу II ступеня був синдром ендогенної інтоксикації у вигляді загальної слабкості, втрати апетиту, зниження психофізіологічних реакцій. У дітей з дисбіотичними змінами III ступеня, крім того, відзначали синдром недостатності травлення (диспепсія, метеоризм), синдром порушення функціонального стану центральної нервової системи (підвищена дратівливість, порушення сну), зниження загальної резистентності організму до інфекцій.

Методом рандомізації усіх дітей розподілили на дві групи. Хворі I групи (20 дітей), крім базисної терапії хронічних вірусних гепатитів (дієта № 5, протівірусні препарати, антиоксиданти, гепатопротектори, ентеросорбенти), одержували протигрибковий антибіотик широкого спектра дії «Пімафуцин» по 100 мг 2 рази на день протягом 10 днів. Хворі II групи (10 дітей) одержували тільки базисну терапію.

Результати дослідження та обговорення

На тлі застосування «Пімафуцину» у хворих I групи до сьомого дня лікування відзначали позитивну динаміку клінічного перебігу хвороби: зникли дискомфорт у животі, метеоризм, знизилася дратівливість. Бактеріологічне обстеження цих хворих після десятиденного курсу лікування препаратом «Пімафуцин» виявило значні позитивні зміни стану мікробіоценозу товстої кишки (табл. 1). У 100% пролікованих «Пімафуцином» дітей з дисбактеріозом II ступеня, за результатами мікологічного дослідження, нормалізувалася кількість грибів. Спостерігалася тенденція до нормалізації показників висіву деяких представників умовно-патогенної мікрофлори: ентеробактера, клібсїєли, гемолітичної кишкової палички. Контамінація кишечника нормальною мікрофлорою (біфідобактерії, лактобактерії) залишалася на досить високому рівні. У групі дітей з істотним дисбалансом біоценозу кишечника (дисбактеріоз III ступеня) кількісні показники висіву грибів роду *Candida* після лікування знизилися в 1,7 разу. У цій групі обстежених не зареєстровано зміни показників висіву умовно-патогенних ентеробактерій і коків. Рівень обсіменіння кишечника кисломолочними бактеріями і біфідобактеріями не знизився.

У хворих II групи, що одержували тільки базисну терапію, поліпшення загального стану настало тільки в 25% хворих. Істотних змін стану мікробіоценозу кишечника не відзначали, гриби роду *Candida* знову висівалися в значних концентраціях.

Переносність і побічні дії. Проведене клінічне випробування засвідчило, що «Пімафуцин» діти переносять добре. Побічних реакцій у зв'язку з лікуванням препаратом «Пімафуцин» не зареєстрували.

Висновки

1. У дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити, нерідко наявні порушення нормального складу мікрофлори кишечника, що зумовлює виникнення дисбіотичних станів.

2. Загальноприйнята базисна терапія вірусних гепатитів не впливає на нормалізацію мікрофлори товстої кишки.

3. У дітей із хронічними гепатитами, незалежно від ступеня дисбіоценозу товстої кишки, у 63,5% випадків висіваються гриби роду *Candida* у підвищених концентраціях.

4. «Пімафуцин» сприяє позитивній динаміці клінічного перебігу вірусних гепатитів (ефективно усуває метеоризм, порушення перистальтики, больовий синдром, дратівливість, зумовлені кандидозом кишечника).

Таблиця 1

Кількісні показники біоценозу кишечника в дітей
під впливом лікування антибіотиком «Пімафуцин»

Вид мікроорганізму	Норма	Дисбактеріоз I–II ст.		Дисбактеріоз III ст.	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Escherichia coli</i>	lg 7...lg 9	lg (8,09 ± 0,33)	lg (8,18 ± 0,15)	lg (8,00 ± 0,34)	lg (8,05 ± 0,31)
<i>E. coli</i> гемолітична	< 10 %	lg (7,60 ± 0,31) *	lg (6,80 ± 0,20) **	lg (8,20 ± 0,20)	lg (7,70 ± 0,26)
<i>E. coli</i> зі слабкими ферментативними властивостями	< 10 %	lg (7,30 ± 0,26)	не виявлено	lg (8,12 ± 0,32)	lg (7,70 ± 0,25)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	lg 4... lg 5	не виявлено	не виявлено	lg (7,60 ± 0,35)	lg (7,36 ± 0,22)
<i>E. cloacae</i>	lg 4... lg 5	lg (7,00 ± 0,25) *	lg (5,30 ± 0,20) **	lg (7,30 ± 0,21)	lg (7,00 ± 0,22)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	lg 4... lg 5	lg (7,20 ± 0,26) *	lg (6,00 ± 0,12) **	lg (7,80 ± 0,18)	lg (6,91 ± 0,23)
<i>Proteus vulgaris</i>	0...lg 3	не виявлено	не виявлено	lg (6,00 ± 0,10)	lg (6,00 ± 0,14)
<i>Streptococcus saprofiticus</i>	0...lg 4	lg (5,40 ± 0,23)	lg (5,26 ± 0,20)	lg (5,20 ± 0,19)	lg (5,00 ± 0,20)
<i>Str. epidermidis</i>	0...lg 4	lg (4,43 ± 0,16)	lg (4,39 ± 0,14)	lg (4,70 ± 0,21)	lg (5,10 ± 0,20)
<i>Str. aureus</i>	0...lg 4	не виявлено	не виявлено	lg (4,50 ± 0,26)	lg (4,70 ± 0,17)
<i>Str. faecalis</i>	lg 5...lg 7	lg (6,00 ± 0,20)	lg (7,30 ± 0,26)	lg (6,91 ± 0,23)	lg (7,10 ± 0,35)
<i>Str. faecalis</i> гемолітичний	< 30 %	не виявлено	не виявлено	lg (7,00 ± 0,25)	lg (5,30 ± 0,21)
Гриби роду <i>Candida</i>	0...lg 4	lg (5,29 ± 0,20)	не виявлено	lg (5,60 ± 0,21) *	lg (3,45 ± 0,18) **
<i>Bifidobacterium</i>	≥ lg 7	lg (7,60 ± 0,34)	lg (7,70 ± 0,35)	lg (7,00 ± 0,20)	lg (7,20 ± 0,26)
<i>Lactobacillus</i>	≥ lg 6	lg (7,20 ± 0,23)	lg (7,00 ± 0,34)	lg (7,00 ± 0,30)	lg (7,50 ± 0,33)

* Відмінність від показника норми статистично значуща ($p < 0,05$).

** Відмінність від показника біоценозу до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

5. «Пімафуцин», як засвідчує мікологічне обстеження, нормалізує кількість грибів роду *Candida* в кишечнику.

6. «Пімафуцин» нормалізує показники висіву деяких представників умовно-патогенної мікрофлори (ентеробактер, клебсієла, гемолітична кишкова паличка), залишаючи контамінацію кишечника нормальною мікрофлорою на досить

високому рівні.

7. «Пімафуцин» не спричиняє побічних реакцій, його добре переносять хворі.

8. Оптимальною відповіддю на питання про лікування кандидозу кишечника у хворих на вірусні гепатити є застосування у складі комплексної терапії протигрибкового поліенового антибіотика «Пімафуцин».

Цитована література

1. Гребень А. Л. Кишечный дисбактериоз / А. Л. Гребень, Л. П. Мягкова // Руководство по гастроэнтерологии.— Т. 3.— М.: Медицина, 1996.— С. 324–332.
2. Златкина А. В. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / А. В. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иванников // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2001.— № 6.— С. 33–39.
3. Кандидоз других локализаций // Международная классификация болезней, 10-й пересмотр / ВОЗ.— Женева, 1995.— 156 с.
4. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника.— М.: Медицина, 1998.— 206 с.
5. Нисевич Н. И. К вопросу о дисбактериозе кишечника у детей / Н. И. Нисевич, М. О. Гаспарян, А. А. Новокаинов // Педиатрия.— 1999.— № 1.— С. 98–101.
6. Состояние микробиоценоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени / А. И. Жмакин, В. М. Цыркунов, С. Б. Позняк и др. // Мед. новости.— 1997.— № 8.— С. 50–52.
7. Шульпекова Ю. О. Кандидоз кишечника // Рос. реф. журн.— 2002.— Т. 4, № 1.— С. 47–49.
8. Prescott R. G. Fungal infection of small and large intestine / R. G. Prescott, M. Harris, S. S. Banerjee // J. Clin. Path.— 1992.— Vol. 5.— P. 806–811.

Опыт применения противогрибкового антибиотика «Пимафуцин» в комплексном лечении хронических гепатитов у детей

М. Ф. Денисова, Н. Н. Музыка, Т. А. Лысяная, О. И. Матяшова

Наблюдая 30 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, выявили у них дисбактериоз, причем у 63,5% больных высевались грибы *Candida* в повышенных концентрациях. Традиционная базисная терапия вирусных гепатитов не обеспечивает нормализацию микрофлоры толстого кишечника, в то время как включение в терапию препарата «Пимафуцин» способствует положительной клинической динамике.

The experience of the use of antimycotic antibiotic «Pimafucine» in complex treatment of chronic hepatitis in children

M. F. Denysova, N. M. Muzyka, T. O. Lysiana, O. I. Matiashova

During the observations of 30 children with chronic viral hepatitis B and C, the dysbacteriosis has been revealed, and in 63,5% of patients the increased concentrations of *Candida* fungi has been seed. The traditional viral hepatitis therapy didn't provide the large intestine microflora normalization, whereas the inclusion in the treatment scheme of «Pimafucine» preparation promoted positive clinic dynamics.