

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗА НИСТАТИНОМ¹

Проф. С. И. Ашбель, научн. сотр. В. Г. Соколова

Клинический отдел (зав.— проф. С. И. Ашбель) Горьковского научно-исследовательского института гигиены труда и профзаболеваний

За последнее время случаи кандидозных осложнений антибиотической терапии были описаны многими авторами².

Большая частота вторичных микозов и нередко тяжелое их течение вызвали необходимость найти эффективные препараты для борьбы с этим осложнением антибиотической терапии. Среди предложенных противомикотических антибиотиков заслуживает особого внимания препарат нистатин, который обладает избирательным действием на дрожжеподобные грибки. Он был впервые получен в 1950 г. Хайзенем и Брауном из *Streptomyces noursei* и назван ими фунгицидином.

В Советском Союзе производство нистатина было налажено на Рижском заводе медицинских препаратов, откуда нами была получена партия этого антибиотика для клинического испытания. Нистатин относится к тетраеновой группе антибиотиков полиенового ряда. Он представляет собой мелкокристаллический бледно-желтый порошок, нерастворимый в воде при нейтральной реакции, ацетоне, хлороформе, эфире и других растворителях.

Нистатин назначается внутрь в виде драже, содержащих по 250 000—500 000 ед. антибиотика.

Клиническое изучение действия нистатина было проведено на группе больных в 40 человек. Эти больные по поводу различных заболеваний подвергались в нашей клинике и других лечебных учреждениях г. Горького лечению антибиотиками, на фоне которого у 36 из них развивался вторичный кандидоз. Для обнаружения этого осложнения производилось определение дрожжеподобных грибков путем многократных микроскопических исследований нативных препаратов биосубстратов. Кроме больных, страдавших вторичным кандидозом, нистатин был применен для профилактики этого заболевания у четырех тяжелых больных.

Среди больных было 27 взрослых (от 23 до 75 лет) и 13 детей (от 7 месяцев до 13 лет). Мужчин было 15, женщин 12, мальчиков 7 и девочек 6.

Взятые под наблюдение больные разделены на 2 группы. Первую составили 20 больных, у которых в связи с развитием у них вторичного кандидоза антибактериальная антибиотическая терапия прекращалась и заменялась лечением нистатином. У вошедших во вторую группу 16 больных пришлось в связи с тяжестью течения основного заболевания продолжить лечение антибактериальными антибиотиками, несмотря на развитие вторичного канд. доза, и это лечение сочетать с приемами нистатина.

Кандидоз возникал при антибиотикотерапии различных заболеваний. Наибольшее число (12 человек) составили больные хроническими заболеваниями легких (токсическим пневмосклерозом и хроническим бронхитом), которые поступили на лечение в связи с обострением хронического нагноительного процесса в бронхо-легочном аппарате. К ним примыкали 9 больных очаговой пневмонией, 13 — различными инфекционными заболеваниями (острая дизентерия, лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз, стафилококковый сепсис), один — обострением хронического холецистита и один — язвенным колитом.

¹ 24 марта 1960 г. доложено на заседании Горьковского общества терапевтов. В работе принимала участие В. К. Миркеева.

² Обзор соответствующей литературы см. в монографии проф. П. Н. Кашкина «Кандидозы», Медгиз, 1958.

Больные лечились различными антибиотиками: пенициллином, стрептомицином, левомицетином, тетрарамицином, тетрациклином, синтомицином, которые нередко назначались последовательно один за другим, либо иногда в различных сочетаниях (пенициллин + стрептомицин, пенициллин + синтомицин, пенициллин + левомицетин).

Больные очаговой пневмонией, наряду с антибиотикотерапией, получали сульфаниламиды (норсульфазол — 9 человек, сульфодимизин — 2).

Возникший под влиянием антибиотикотерапии вторичный кандидоз наиболее часто проявлялся глосситом и стоматитом (18), глосситом (10) и только стоматитом — в 2 случаях. Из них на языке у 28 был выраженный налет беловато-желтоватого цвета, в соскобе которого у 19 больных обнаруживались в большом количестве активные формы (почкующиеся клетки, нити мицелия) дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Кроме этого, у 8 больных те же элементы грибка выявлены в мазках со слизистой полости рта. Вторичный кандидоз нередко возникал в органах, пораженных воспалительным процессом. Так, более чем у половины больных (у 15 из 21), имевших инфекционно-воспалительный процесс в бронхо-легочном аппарате, дрожжеподобные грибки найдены в избытке в мокроте. У имевших поражение миндалин (лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз) на их слизистой оболочке выявились активные элементы дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Эти же элементы обнаружены в большом количестве в кале одного больного острой дизентерией и одного — язвенным колитом.

Однако вторичный кандидоз развивался и в органах, в которых до применения антибиотиков не было воспалительного процесса. Ранее мы указывали на частое развитие микотических стоматитов и глосситов.

Активные формы дрожжеподобных грибов рода *Candida* выявлены в моче у 5 больных, у 3 — в кале и у одного в слизи из уретры; у всех их до проведения антибиотикотерапии урологическая сфера, желудочно-кишечный тракт и слизистая полости рта были без патологических изменений.

Как указано выше, при выявлении у больных первой группы кандидоза и обнаружении в биосубстратах активных форм дрожжеподобных грибов рода *Candida*, дальнейшая антибактериальная антибиотикотерапия прекращалась и заменялась лечением нистатином.

Этот препарат взрослые больные получали в сутки от 3 до 4 млн. ед. (только 2 человека — по 1 000 000 ед.), а на курс лечения — от 14 до 48 млн. ед. Дети в соответствии с возрастом получали в сутки от 90 000 до 400 000 ед., на курс лечения — от 6000 до 3 500 000 ед. Нистатин обычно назначался в течение 5—20 дней до ликвидации симптомов кандидоза и исчезновения (или резкого уменьшения количества) активных форм грибов в биосубстратах. Поскольку развитию кандидоза способствует нередко возникающий при антибиотикотерапии эндогенный гиповитаминоз, мы нистатинотерапию обычно сочетали с энергичной витаминотерапией, вводя перорально в основном витамины группы В: тиамин-хлорид, рибофлавин, никотиновую кислоту и аскорбиновую кислоту.

Одновременно систематически проводилась очистка слизистой полости рта полосканиями бурой с глицерином, перманганатом калия и смазываниями поверхности языка раствором Люголя на глицерине. Внутривенные вливания глюкозы прекращались, так как углеводы способствуют росту дрожжеподобных грибов. Лечение нистатином больные, как правило, переносили хорошо. Только у одного первые приемы нистатина сопровождались рвотой и у другого — неприятными нестойкими ощущениями в подложечной области. Это не помешало продлить курс лечения нистатином и довести его до конца.

Нистатинотерапия в подавляющем большинстве случаев оказалась высокоэффективной. Уже на 4—5 день этого лечения у 7 больных (из

20) клинические проявления кандидоза (глоссит, стоматит, микотическая ангина) исчезли и в биосубстратах перестал обнаруживаться возбудитель. На 8—10 день применения нистатина у 13 больных симптомы кандидоза значительно уменьшились, а активные формы грибов выявлялись значительно меньше, либо они не обнаруживались, а затем вновь выявлялись через несколько дней в небольшом количестве. Но и в этих случаях перед выпиской из стационара симптомы кандидоза исчезали, а грибки переставали обнаруживаться, либо они выявлялись в небольшом количестве. Ликвидация кандидоза способствовала более успешному лечению основного заболевания.

У больных, вошедших во вторую группу, энергичную антибактериальную антибиотическую терапию пришлось дополнить в связи с развитием у них кандидоза лечением нистатином. Этот препарат больные получали в той же суточной дозе, что и больные первой группы. Применение нистатина (в сочетании с соответствующими антибактериальными антибиотиками) у взрослых больных продолжалось 10—20 дней и на курс затрачивалось 30—80 млн. ед. У детей лечение нистатином продолжалось от 3 до 8 дней, и за это время они получали от 90 000 до 400 000 ед. препарата.

Одновременно с комбинированной терапией антибактериальными антибиотиками и нистатином применялась витаминотерапия и обрабатывалась полость рта, как и у первой группы больных.

У одной больной пневмонией и у двух детей, страдавших дизентерией, первые приемы нистатина сопровождались рвотой, но в дальнейшем они получали этот антибиотик без побочных явлений.

В результате нистатинотерапии больных второй группы у 8 лиц кандидозные изменения в полости рта исчезли на 3—7 день и в биосубстратах грибки перестали обнаруживаться. К этому времени у 3 больных количество грибов (в соскобе с языка, в мокроте, моче, желчи) резко снизилось. У 4 больных выраженное снижение количества грибов в биосубстратах произошло в более поздние сроки (на 7—20 дни применения нистатина). Только у одной больной, страдавшей тяжелым язвенным колитом, содержание грибов осталось без перемен.

Применение антибактериальных антибиотиков на фоне нистатинотерапии у подавляющего большинства позволило успешно довести до конца лечение основных заболеваний: лечение дизентерии завершилось клиническим выздоровлением, у больных хроническими заболеваниями легких прекратилось обострение нагноительного процесса в дыхательных путях, а у больного холециститом устранено обострение воспалительного процесса в желчных путях. Только у трех установить эффективность нистатинотерапии не удалось. Эти больные страдали тяжелыми заболеваниями: один из них — язвенным колитом, осложнившимся перфоративным перитонитом, другой — стафилококковым сепсисом, а третий — токсическим пневмосклерозом с резко выраженной легочно-сердечной недостаточностью. Заболевания у них закончились летально.

Вторичный кандидоз легко возникает при тяжелых истощающих заболеваниях. В связи с этим мы у четырех страдавших подобными заболеваниями (один больной токсическим пневмосклерозом и двое больных силикозом), у которых основное заболевание осложнилось гнойным бронхоэктатическим процессом (один больной гнойным ангиохолитом) и подвергавшихся длительной энергичной терапии антибиотиками: пенициллином, стрептомицином, биомитином, тетрациклином, левомицетином, мы применили нистатин одновременно с указанными антибиотиками для профилактики кандидоза. У больных до начала лечения не было проявлений кандидоза, а при тщательном микроскопическом исследовании различных биосубстратов только у одного в соскобе с языка и мокроте выявлены единичные почкующиеся клетки дрожжеподобного грибка. Больные получали нистатин в дозе от

2 до 4 000 000 ед. в день на протяжении одной недели, всего на курс — 14—28 000 000 ед.

За время пребывания в клинике (от 3 до 7 недель) симптомы кандидоза ни у одного больного не возникали, а при повторных исследованиях биосубстратов дрожжеподобные грибки не выявлялись.

Результаты исследований ряда авторов: Штенберга и сотр. (1953—1954), Хевита, Файнгольда и Суттера (1956), Споулдинга, Рау и Тайзола и др. (1956) — цит. по В. А. Шорину и Л. Е. Гольдбергу (1957) — указывают на возможность использования нистатина для профилактики осложнений, связанных с усилением развития дрожжеподобных грибов при пероральном применении антибиотиков широкого спектра действия.

За границей нистатин широко используется в комбинации с антибиотиками широкого спектра действия — хлортетрациклином, окситетрациклином, тетрациклином (Е. Н. Лазарева, 1959). Такие лекарственные формы одновременно обладают антибактериальным и противогрибковым действиями.

По мнению Стюарта (1956), нистатин не оказывает профилактического действия, так как не уменьшает числа случаев вторичных микозов при одновременном применении антибактериальных антибиотиков.

Вопрос об эффективности профилактического применения нистатина требует дальнейшего изучения.

Для иллюстрации эффективности лечения вторичного кандидоза нистатином приведем краткую выписку из истории болезни.

Б-ной М., 46 лет, находился под наблюдением нашей клиники в течение 6 лет по поводу заболевания токсическим пневмосклерозом. Последний раз он поступил в клинику 21/IV 1959 г. с жалобами на общую слабость, одышку, сильный кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты (до 50 мл в сутки). В легких явления эмфиземы и бронхита — распространенные сухие хрипы, в подлопаточных областях влажные хрипы. При исследовании крови нерезкий лейкоцитоз (9400), РОЭ — 3 мм/час. Температура в норме.

Поскольку микрофлора мокроты оказалась высокочувствительной к стрептомицину (определение было проведено методом бумажных дисков), с 22/IV назначено лечение аэрозоль-ингаляциями стрептомицина по 500 000 ед. 2 раза в сутки в сочетании с внутривенными вливаниями глюкозы (по 20 мл 40% раствора) и пероральными приемами аскорбиновой кислоты (по 0,13 г 3 раза в день). На третий день лечения (24/IV) самочувствие больного ухудшилось, температура тела стала субфебрильной, затем по вечерам повышалась до 38—39°, причем развивался озноб. К утру температура тела снижалась до нормы с появлением обильного пота.

Общее состояние больного стало тяжелым. В легких количество влажных хрипов увеличилось. Язык покрылся большим белым налетом. При рентгеноскопии легких (29/IV) инфильтративные изменения обнаружены не были. Исследование крови (28/IV) — Нб — 85 ед., Э. — 4 770 000, Л. — 10 800, п. — 12%, с. — 60%, л. — 14%, м. — 13%, плазм. кл. — 1%. Токсическая зернистость лейкоцитов + пикноз ядер. РОЭ — 22 мм/час.

Повторное исследование чувствительности микрофлоры мокроты к антибиотикам методом дисков (28/IV) выявило скудную бактериальную флору и обильный рост дрожжеподобных грибов на всей поверхности агара, в том числе и вокруг дисков с антибиотиками.

При микроскопии нативного препарата мокроты обнаружены в большом количестве активные формы (нити мицелия, почкующиеся клетки) дрожжеподобного гриба рода *Candida*. В соскобе с языка эти грибки находились в небольшом количестве.

Таким образом, у больного под влиянием лечения стрептомицином развился вторичный кандидоз с локализацией в дыхательных путях.

С 28/IV лечение стрептомицином и внутривенными вливаниями глюкозы было прекращено. Больной стал получать нистатин по 1,5—3 000 000 ед. в день. Лечение продолжалось до 14/V. Всего больной получил 30 000 000 ед. этого антибиотика. Одновременно проводились аэрозоль-ингаляции натриевой соли норсульфазола (по 5 мл 40% раствора 2 раза в день) и обработка языка раствором буры с глицерином и раствором Люголя.

На пятый день лечения температура снизилась до нормы и оставалась такой до выписки из клиники. Самочувствие улучшилось, язык очистился, в легких катаральные явления резко уменьшились. В мокроте количество дрожжеподобных грибов стало небольшим. Показатели крови (18/V) нормализовались: Нб — 83 ед., Э. —

4617 000, Л. — 8200, п. — 3%, с. — 62%, л. — 30%, м. — 5%, токсическая зернистость лейкоцитов; РОЭ — 10 мм/час.

Таким образом, под влиянием лечения аэрозолем стрептомицина у больного развился вторичный кандидоз с локализацией в дыхательных путях. Применение нистатина привело довольно быстро к ликвидации этого осложнения антибактериальной антибиотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашбель С. И., Соколова В. Г., Миркеева-Смирнова В. К. Антибиотики, 1958, 3. — 2. Елинов Н. П. Вopr. дерматомикол. Л., 1956. — 3. Кашкин П. Н. Кандидозы, 1958. — 4. Лазарева Е. Н. Антибиотики, 1959, 3. 5. Шорин В. А. и Гольдберг Л. Е. Клин. мед., 1957, 2. — 6. Bickel A., Barazzone J. Rev. Méd. Suisse Romaine, 1953, 73, 10, 872. — 7. Dearing W. H. a. Needham G. M. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1953, 6, 28, 18. 8. Hasen E. L., Brown R., Mason A. Antibiotica and Chemotherapy, 1953, 3. 11. — 9. Ravina A., Eloy Rh. Presse méd., 1955, 47. — 10. Stewart G. T. Brit. Med. J., 1956, 4968.

Поступила 10 мая 1960 г.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ СТЕНОКАРДИИ

Проф. Ф. Я. Розенблат, канд. мед. наук С. С. Барац и орд. Н. И. Щерба

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. Б. П. Кушелевский)
Свердловского медицинского института и кардиологическая группа

За последние годы особый интерес клиницистов привлекают новые отечественные препараты для лечения стенокардии.

Заслуживают внимания спазмолитические препараты — нитранол и нитросорбид, синтезированные Всесоюзным научно-исследовательским химико-фармацевтическим институтом (ВНИХФИ), и ганглиоблокирующее средство, синтезированное Институтом тонкой органической химии АН Армянской ССР, — ганглерон.

Результаты их клинических испытаний опубликованы рядом авторов (М. Я. Михельсон, Н. М. Давидовский, А. В. Зборовский, А. Т. Симонян с сотр. и др.).

Клиническая апробация и сравнительная оценка действия этих препаратов, а также уточнение показаний к их назначению при грудной жабе проводились нами начиная с 1957 г. Препараты применены у 122 больных стенокардией.

Таблица 1

Сравнительная оценка лечебного действия
спазмолитических и ганглиоблокирующих средств при стенокардии

Препарат	Число больных	Патогенетическая форма				Группировка по Б. П. Кушелевскому			Обезболено	Улучшение	Без перемен
		коронаро-склеротическая	ангино-вротическая	висцеро-рефлекторная		II	III	IV			
Нитранол	53	25	15	13		7	17	29	22 (41%)	15 (29%)	16 (30%)
Нитросорбид	35	18	10	7		4	12	19	6 (17%)	14 (40%)	15 (43%)
Ганглерон	34	14	12	8		5	13	16	9 (27%)	12 (35%)	13 (38%)
Всего	122	57	37	28		16	42	64	37 (30%)	41 (40%)	44 (36%)

Лечение проводилось преимущественно в стационаре, и только у незначительной части больных оно продолжено в амбулаторных условиях. Мужчин было 77, женщин — 45; преобладающее большинство было в возрасте от 40 до 60 лет; длительность заболевания стенокардией у $\frac{2}{3}$ больных не превышала 5 лет, у остальных боли отмечались на протяжении 8—10 лет.

Сочетание с гипертонической болезнью установлено нами у 23. ($\frac{1}{5}$) больных, инфаркт миокарда, перенесенный ранее, — у 12; более чем у половины больных уда-