

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПЕДИАТРИИ

© Коллектив авторов, 2006

О.Ю. Муторова¹, Г.О. Бронин¹, К.Л. Кондратчик¹,
Д.Н. Балашов², Е.В. Инюшкина³, В.Д. Злобина⁴, О.Б. Санеева⁴,
А.Г. Фечина⁵, И.Н. Вяткин⁵, Н.С. Осмульская⁶

МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО КОМПЛЕКСА АМФОТЕРИЦИНА В ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА РОССИИ

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, ² Российская детская клиническая больница, г. Москва; ³ Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха; ⁴ Новосибирская центральная районная больница, г. Новосибирск; ⁵ Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург; ⁶ Областная детская клиническая больница, г. Омск, РФ

Инвазивная грибковая инфекция (ИГИ) является одним из самых проблемных осложнений, сопровождающих лечение целого ряда онкологических и гематологических заболеваний. Основная сложность этой проблемы заключается в отсутствии в настоящее время чувствительных и специфичных методов ранней диагностики инвазивного микоза, позволяющих своевременно поставить точный микробиологический диагноз [1]. При этом течение ИГИ без адекватной терапии системными антимикотиками сопровождается высокой летальностью [2—4]. В то же время данные по частоте встречаемости микозов, их спектру и последствиям резко отличаются в различных гематологических центрах по всему миру [4—6]. На это влияет целый ряд факторов — от спектра больных и особенностей организации диагностических и санитарных служб стационара до эпидемиологической ситуации в каждой конкретной местности [6, 7]. Различия во взглядах порождает различия в подходах, заставляет снова и снова искать универсальные решения, способные оказаться полезными в любой ситуации, связанной с тяжелой ИГИ.

Долгое время в гематологии/онкологии главенствовал принцип эмпирической терапии инфекционных осложнений, при котором «золотым стандартом», как системный антимикотик, являлся амфотерицин В (АмВ), назначавшийся всем лихорадящим больным, безуспешно леченным комбинацией из антибиотиков широкого спектра действия в течение 96 ч терапии [8—10]. АмВ является фунгицидным препаратом, он связывается с эргостеролом, входящим в состав клеточной мембраны грибов. Такой малоспецифический механизм действия АмВ обус-

ловливает его широкий антимикотический спектр. АмВ активен в отношении большинства грибов-возбудителей ИГИ у гематологических больных (*Candida spp.*, кроме *C. lusitaniae*; *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Absidia spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhodotorula spp.* и др.) [11, 12]. К АмВ редко отмечается резистентность [13]. Однако тяжелые побочные эффекты, связанные с применением АмВ (нефротоксичность, дизэлектролитемия, реакции на ведение лекарства), резко ограничивают его возможности, заставляют клиницистов сокращать дозу и курс препарата, что сказывается в итоге на результатах лечения ИГИ [14].

В последние годы на фармацевтическом рынке появляется все больше новых системных противогрибковых препаратов, относящихся к различным классам и обладающих разными механизмами действия и различным антимикотическим спектром. Однако, учитывая сложности ранней диагностики ИГИ, невозможность в большинстве случаев определения вида гриба-возбудителя, препараты, содержащие АмВ, не утрачивают актуальности до настоящего времени [6].

Появление липидных форм АмВ стало новым шагом в лечении ИГИ. Было показано, что включение действующего вещества АмВ в липидные структуры меняет целый ряд физико-химических свойств препарата, параметры его фармакокинетики и фармакодинамики, приводит к снижению токсичности и увеличению эффективности. Всего было создано 3 разновидности липидных препаратов АмВ: коллоид-

ная дисперсия АмВ, липосомальный АмВ и липидный комплекс АмВ — единственный, присутствующий в настоящее время на фармацевтическом рынке России [15].

Липидный комплекс АмВ (ABLС) — АмВ с L- α -димиристоил фосфатидилглицеролом/L- α -димиристоил фосфатидилхолином в соотношении 3:7 — с точки зрения пространственной структуры представляет собой ленты, состоящие из фосфолипидного бислоя с включением в него АмВ. Содержание АмВ в комплексе составляет 35%, размер комплекса — от 2 до 5 мкм [16, 17]. Исследования, проведенные с препаратом ABLС Abelcet (производство Enzon Pharmaceuticals, США) в США, показали высокую эффективность и безопасность препарата [16]. Было также показано уникальное свойство ABLС при внутривенном введении создавать максимальную концентрацию АмВ в очагах ИГИ, расположенных в паренхиматозных органах (печени, почках, легких) [18]. В то же время, единственный зарегистрированный в России препарат ABLС — Амфолип (производство Bharat Serums and Vaccines, Индия), который представляет собой также АмВ с L- α -димиристоил фосфатидилглицеролом/L- α -димиристоил фосфатидилхолином в соотношении 3:7, но, тем не менее, отличающийся от абелсета рядом физико-химических свойств, изучен до настоящего времени недостаточно. Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата Амфолип для лечения ИГИ в многоцентровом исследовании в отделениях детской гематологии, онкологии и трансплантации костного мозга России.

В исследование был включен 131 больной в возрасте от 6 мес до 15 лет, проходившие лечение в 7 различных отделениях детской онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, в 5 регионах России — гематологическом отделении и отделении реанимации для гематологических больных Морозовской детской городской клинической больницы (Москва), отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (Москва), детском отделении Московского областного онкологического диспансера (Балашиха), детских гематологических отделениях Новосибирской центральной районной больницы (Новосибирск), Областной детской клинической больницы г. Екатеринбург и Областной детской клинической больницы г. Омск.

Критерием включения в исследование явился эпизод ИГИ, развившейся после курса полихимиотерапии по поводу онкологического заболевания или в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов стволовых кроветворных клеток. 47 больным был назначен препарат ABLС (Амфолип, производство Bharat Serums and Vaccines, Индия). Препарат был назначен в суточной дозе от 1 до 5 мг/кг/сут (в среднем $3,5 \pm 0,2$ мг/кг/сут). Доза менялась в зависимости от диагноза ИГИ (кандидоз — 1—3 мг/кг/сут, подозрение или доказанный плесневый ми-

коз — 5 мг/кг/сут, $\sigma = 1,25$). Курсовая доза изменялась в пределах от 4 до 260 мг/кг (в среднем 36 ± 6 мг/кг, $\sigma = 40$). Дети, получавшие ABLС, составили 1-ю группу.

84 ребенка составили группу сравнения (2-я группа). Всем больным этой группы лечение ИГИ проводилось с использованием стандартного дезоксихолата АмВ (сАмВ, препарат Фунгизон, производство Bristol Myers-Squibb, США). Препарат назначали в суточной дозе 0,4—2,0 мг/кг/сут (в среднем $0,7 \pm 0,03$ мг/кг/сут, $\sigma = 0,29$). Доза менялась, как в зависимости от диагноза, так и от переносимости препарата. Курсовая доза изменялась в пределах от 1 до 58 мг/кг (в среднем $7,5 \pm 0,88$ мг/кг, $\sigma = 8,03$).

Спектр нозологических форм основного заболевания у детей в исследуемых группах представлен в табл. 1.

Диагноз ИГИ был поставлен в соответствии с требованиями международного консенсуса Кооперативной группы по инвазивным грибковым инфекциям (IFICG) Европейской организации для изучения и лечения онкологических заболеваний (EORTC) и Группы изучения микозов (MSG) Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (критерии IFICG-MSG) (табл. 2) [1]. Доказанной ИГИ считали случаи, когда диагноз был подтвержден морфологически (2 случая аспергиллеза и один случай кандидоза легких) или получен высеv культуры гриба из стерильного в норме биосубстрата (2 случая гемокультуры — *A. fumigatus* и *C. guilliermondii*, 3 случая культуры из глубоких очагов — *Candida spp.*). Диагноз вероятной ИГИ ставили на основании совокупности клинико-рентгенологических признаков, высеvов из нестерильных биосубстратов (колонизация слизистых оболочек), повышения уровня галактотоманна сыvоротки выше 1 нг/мл (для случаев вероят-

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологические формы	1-я группа	2-я группа
	ABLС	сАмВ
Острый лимфобластный лейкоз	11	61
Острый нелимфобластный лейкоз	18	17
Острый бифенотипический лейкоз	0	1
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	1	0
Неходжкинская лимфома	6	5
Болезнь Ходжкина	1	0
Первичный иммунодефицит	2	0
Солидные опухоли	5	0
Апластическая анемия	3	0
Общее число больных	47	84

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с диагнозом инвазивной грибковой инфекции

Диагноз инвазивной грибковой инфекции	1-я группа ABLC, n (%)	2-я группа сАмВ, n (%)
Доказанный микоз	3 (6%)	5 (6%)
Вероятный микоз	22 (47%)	41 (49%)
Возможный микоз	22 (47%)	38 (45%)
Общее число больных	47 (100%)	84 (100%)

ного аспергиллеза) у предрасположенных пациентов (глобокая — менее 500 нейтрофилов/мкл и длительная — более 10 дней нейтропения, сопровождающая ее лихорадка, резистентная в течение более 96 ч к антибиотикам широкого спектра действия, длительное — более 3 недель использование кортикостероидов в предшествующие 60 дней, текущее или в предшествующие 30 дней использование иммуносупрессивных препаратов, доказанная или вероятная ИГИ в предыдущие периоды нейтропении). При отсутствии клинических симптомов или высевов у предрасположенных пациентов делалось заключение о возможной ИГИ [1]. Противогрибковую терапию препаратами АмВ начинали во всех случаях эмпирически, а диагноз ИГИ корректировали по мере получения результатов.

По совокупности клинических и микробиологических данных диагноз инвазивного аспергиллеза предполагался или был доказан у 10 больных (21%) 1-й группы и у 4 больных (5%) 2-й группы. У остальных больных предполагался или был доказан диагноз инвазивного кандидоза.

Оценку результатов исследования проводили ретроспективно, в клиниках заполняли стандартные анкеты, из которых была составлена единая электронная база данных. Статистические расчеты проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0.

Эффективность терапии препаратами АмВ оценивали по срокам снижения температуры тела и нормализации общего клинического статуса больного (исчезновение лихорадки и специфических очагов) (табл. 3). Анализ показал, что у 45 больных 1-й группы температура тела снижалась в среднем на 5,3 день от начала курса ABLC, а также у 81 больного 2-й группы — в среднем на 4,3 день от начала курса сАмВ. Статистически значимые различия между частотой и сроками снижения температуры тела в исследуемых группах отсутствовали ($p=0,28$ и $p=1$ соответственно).

При подсчете частоты достижения полного клинического эффекта (исчезновение лихорадки, мукозита, специфических очагов) в исследуемых группах также не было обнаружено статистически значимых различий ($p=0,66$). Сроки нормализации температуры тела и клинического статуса в группах пациентов также не отличались ($p=0,85$). Следует также отметить, что из 4 больных с инвазивным

аспергиллезом во 2-й группе 2 были прооперированы и в настоящий момент живы (проведено хирургическое удаление очагов из легких), а 2 — погибли. В то же время, среди 10 больных с инвазивным аспергиллезом, получавших ABLC, погибло 3 детей. Из них в одном случае препарат был назначен в комбинации с флуконазолом, а затем с вориконазолом, в одном случае — с каспофунгином и вориконазолом, в одном случае — как монотерапия. У 2 больных с инвазивным аспергиллезом, получавших ABLC, был достигнут парциальный эффект (уменьшение и исчезновение части очагов). Очаги (в легких и параназальных синусах) полностью исчезли после назначения во 2-ю линию терапии в одном случае — сАмВ, а в другом — вориконазола. У 5 больных с инвазивным аспергиллезом из 1-й группы очаги исчезли полностью в процессе лечения ABLC, что не потребовало оперативного вмешательства. В 2 случаях из них ABLC применяли в комбинации с флуконазолом, в одном случае — с каспофунгином и вориконазолом, в 2 — как монотерапия.

При введении препаратов сАмВ у 48 больных (67%) отмечались общетоксические реакции (лихорадка, озноб, тошнота, рвота) несмотря на то, что всем больным перед инфузией лекарства проводили так называемую премедикацию (внутривенное струйное введение нестероидного противовоспалительного, антигистаминного препаратов и кортикостероидного гормона). При введении ABLC токсические реакции, несмотря на премедикацию, отмечались у 3 больных (6%) (табл. 4): у одного больного отмечался озноб, у 2 — тошнота, рвота, боли в животе.

Известно, что кроме токсических реакций, возникающих при введении препарата, для АмВ характерны также дозозависимые эффекты (проявляющиеся в процессе лечения), связанные с действием АмВ

Таблица 3

Средние сроки снижения температуры тела и исчезновения очагов инвазивной грибковой инфекции после назначения препаратов Амфотерицина В

Показатели эффективности	1-я группа ABLC	2-я группа сАмВ	p
Сроки снижения температуры тела, дни	5,3±1,2 (r=6,61)	4,3±0,4 (r=4,03)	0,28
Число больных со снижением температуры тела, n (%)	45 (96%)	81 (96%)	1,0
Сроки исчезновения очагов ИГИ, дни	6,4±1,3 (r=6,75)	6,2±0,6 (r=4,86)	0,85
Число больных с исчезновением очагов ИГИ, n (%)	40 (85%)	69 (82%)	0,66

Таблица 4

Частота общетоксических реакций на введение препаратов Амфотерицина В

Группы	Частота общетоксических реакций, n (%)
1-я (ABLC)	3 (6%)
2-я (сАМВ)	48 (57%)
p	< 0,05

на мембрану клеток эпителия канальцев почек. АмВ связывается не только с эргостеролом мембраны гриба, но и с холестерином мембран человеческих клеток. Основные побочные эффекты АмВ, обусловленные этим механизмом развития, — нефротоксичность и дизэлектролитемия. При использовании ABLC АмВ скорее свяжется с эргостеролом или останется в связи с липидом-носителем, чем с холестерином, так как сродство АмВ к носителю значительно выше, чем к липидам макроорганизма [13].

Для того чтобы оценить действие изучаемых препаратов на электролитный состав крови и функции почек проводили оценку биохимического анализа сыворотки крови в исследуемых группах. Было отмечено,

но, что при применении ABLC статистически значимо реже отмечаются повышение уровней мочевины и креатинина сыворотки крови, а также гипокалиемия, гипонатриемия и гипокальциемия (табл. 4 и 5).

Исследование показало, что дизэлектролитемия отмечалась статистически значимо чаще в группе больных, получавших сАМВ, по сравнению с группой, получавшей ABLC ($p < 0,05$) (табл. 4). В то же

Таблица 5

Изменение биохимических показателей сыворотки крови в процессе лечения препаратами Амфотерицина В

Биохимические показатели	Частота, n (%)		
	1-я группа ABLC	2-я группа (сАМВ)	p
Мочевина > 6 ммоль/л	4 (9%)	24 (29%)	< 0,05
Креатинин > 100 мкмоль/л	2 (4%)	23 (27%)	< 0,05
Калий < 3,5 ммоль/л	6 (13%)	44 (52%)	< 0,05
Натрий < 129 ммоль/л	1 (2%)	30 (36%)	< 0,05
Кальций < 1,1 ммоль/л	1 (2%)	16 (19%)	< 0,05

БЕЗОПАСНОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ**АМФОЛИП**

**«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»
ПРОТИВОГРИБКОВОЙ ТЕРАПИИ
В НОВОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА**

**ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖЕННАЯ
НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ**

**ВЫСОКАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ
АКТИВНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

**РЕДКО ВСТРЕЧАЮЩАЯСЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

Эффективен против широкого спектра возбудителей системных микозов, включая *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. Имеет единый режим назначения (5 мг/кг) у детей, взрослых, пожилых, больных с нарушениями функций печени и почек.

Позволяет предотвратить рецидивы грибковой пневмонии у иммунокомпрометированных больных в низких профилактических дозах (1-2 мкг/кг/сут).

Позволяет избежать развития системной грибковой инфекции при аплазии кроветворения индуцированной полихимиотерапией (в дозе 3 мкг/кг/сут).

Является препаратом выбора у пациентов с тяжелыми грибковыми инфекциями с повышенным уровнем сывороточного креатинина.

Таблица 6

Средние сроки развития электролитных нарушений и нефротоксичности при изменении различных препаратов Амфотерицина В

Показатели	1-я группа ABLC	2-я группа сАмВ	p
Срок и появления дизэлектролитемии, дни	4,4±1,0 (r=2,87)	4,1±0,4 (r=2,80)	0,78
Число больных с дизэлектролитемией, n (%)	4 (9%)	55 (65%)	< 0,05
Сроки развития нефротоксичности, дни	8,0±3,0 (r=4,24)	6,7±0,6 (r=3,91)	0,65
Число больных с развитием нефротоксичности, n (%)	2 (4%)	39 (46%)	< 0,05

время, не было отмечено значимой разницы между средними значениями времени появления дизэлектролитемии во всех исследуемых группах (p=0,78). Следовательно, этот побочный эффект развивается примерно на 4-е сутки при применении любого препарата АмВ (табл. 6).

Снижение уровня калия отмечалось статистически значимо чаще по сравнению с другими дизэлектролитемиями (p<0,05). Кроме того, гипокалиемия проявлялась раньше и продолжалась дольше других электролитных нарушений в обеих изучаемых группах больных (p<0,05). Следует также отметить, что среди исследуемых больных не отмечалось ни одного кардиального осложнения гипокалиемии. Это можно объяснить проводившимися в отделении активными профилактическими мероприятиями по коррекции электролитных нарушений и их последствий.

При сравнении частоты развития нефротоксичности (табл. 4) в исследуемых группах было отмечено, что при применении ABLC нарушения выделительной функции почек возникают достоверно реже, чем при применении сАмВ (p<0,05). При этом следу-

ет отметить, что срок развития нарушений выделительной функции почек достоверно не отличался у больных в обеих исследованных группах (p=0,65). Анализ показывает, что электролитные нарушения отмечаются в среднем раньше, чем нефротоксичность (p<0,05) (табл. 6).

У одного больного ABLC был назначен на фоне повышенного уровня креатинина сыворотки крови (160 мкмоль/л), обусловленного предшествующим курсом сАмВ. На 5-й день терапии ABLC отмечалось снижение уровня креатинина до 100 мкмоль/л с последующей его нормализацией.

В большинстве случаев развития нефротоксичности больные, как в 1-й, так и 2-й исследуемых группах получали одновременно комбинацию других нефротоксичных препаратов. 26 детям из 1-й группы (55%) были назначены аминогликозиды, 20 (43%) — ванкомицин, 16 (34%) — ацикловир, 5 (11%) — циклоспорин А. Во 2-й группе 43 детям (51%) одновременно с сАмВ проводили терапию ванкомицином, 66 (79%) — аминогликозидами, 34 (40%) — ацикловиром. Несомненно, такая токсическая комбинация потенцировала нефротоксичность препаратов АмВ и, тем самым, ухудшила результаты лечения. Однако в большинстве случаев она была терапией единственно возможного выбора для лечения системного инфекционного процесса у ребенка в состоянии тяжелой миелосупрессии, а также у реципиентов аллогенного костного мозга, облигатно получающих иммуносупрессивные и противовирусные препараты.

Исследование показало, что при подсчете корреляции (метод Kendall—Tau) между курсовой дозой сАмВ (КД сАмВ) и длительностью проявления основных побочных эффектов (нефротоксичности и электролитных нарушений) была выявлена жесткая связь (p<0,05) (табл. 7). В то же время значимой корреляции между КД сАмВ и проявлениями общетоксических реакций на введение сАмВ отмечено не было (p=0,5). Таким образом, нефротоксичность и электролитные нарушения являются дозозависимыми токсическими эффектами сАмВ, а общетоксические явления — идиосинкретическими, не зависящими от курсовой дозы.

Таблица 7

Корреляция курсовой дозы сАмВ и ABLC с длительностью проявлений побочных эффектов

Корреляции	сАмВ (n=84)			ABLC (n=47)		
	Kendall	Z	p	Kendall	Z	p
КД и общетоксические явления	0,05	0,67	0,5	0,13	1,27	0,21
КД и нарушение функции почек	0,26	3,51	< 0,05	0,16	1,48	0,13
КД и дизэлектролитемия	0,25	3,44	< 0,05	0,07	0,62	0,54

Здесь и в табл. 8: метод Kendall—Tau, p<0,001.

Таблица 8

Корреляция длительности применения препаратов амфотерицина В с продолжительностью проявлений побочных эффектов

	Корреляции	Kendall	Z	p	n
Длительность курса АВЛС	нефротоксичность	0,16	1,56	0,19	47
	дизэлектролитемия	0,15	2,33	0,72	
Длительность курса сАмВ	нефротоксичность	0,24	3,28	< 0,05	84
	дизэлектролитемия	0,36	4,87	< 0,05	

При аналогичном расчете силы связей между курсовой дозой АВЛС (КД АВЛС) и показателями выраженности его побочных эффектов не было выявлено значимых корреляций ($p > 0,05$) (табл. 5). Таким образом, для АВЛС не характерны дозозависимые нефротоксичность и дизэлектролитемия. Это позволяет применять данный препарат в более высоких дозах, чем сАмВ (до 3—5 мг/кг).

При исследовании зависимости выраженности проявления побочных эффектов препаратов АмВ (нефротоксичности и электролитных нарушений) от продолжительности применения лекарства была выявлена жесткая корреляция ($p < 0,05$) между длительностью курса сАмВ и продолжительностью отмечаемых побочных эффектов (табл. 8). Таким образом, при длительном применении сАмВ значительно увеличивается риск возникновения осложнений терапии. Однако жесткой связи между длительностью применения АВЛС и продолжительностью нефротоксичности и дизэлектролитемии отмечено не было ($p > 0,05$). Это можно объяснить отсутствием дозозависимых побочных эффектов у АВЛС, как было показано выше. Следовательно, длительность приме-

нения АВЛС не влияет на выраженность побочных эффектов.

Таким образом, различные препараты АмВ эффективны для эмпирической терапии ИГИ. Достоверных различий в частоте положительного эффекта между стандартным (сАмВ) и липидным (АВЛС) препаратами не отмечается. Однако, при применении АВЛС по сравнению с сАмВ достоверно реже отмечаются токсические реакции на введение препарата, нефротоксичность и дизэлектролитемия. Было показано отсутствие дозозависимого эффекта развития нефротоксичности и дизэлектролитемии при применении АВЛС. АВЛС может применяться для эмпирической терапии ИГИ у иммунокомпрометированных детей. АВЛС может быть использован у больных с уже развившейся нефротоксичностью после назначения других нефротоксичных препаратов. Кроме того, применение АВЛС, как в виде монотерапии, так и в комбинации с вориконазолом, позволяет добиться уменьшения и исчезновения очагов инвазивного аспергиллеза и, тем самым, избежать операции, противопоказанной большинству больных с миелосупрессией.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> ц 6/2006, приложение ц 6.

© Коровина Н.А., Захарова И.Н., 2006

Н.А. Коровина, И.Н. Захарова

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

В работе органов пищеварения принимают участие пищеварительные ферменты, которые действуют на различных уровнях (полость рта, желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная кишка).

Поджелудочная железа (ПЖ) выполняет две важные функции в организме — эндокринную (продукция инсулина и глюкагона — основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и экзокринную

**О.Ю. Муторова, Г.О. Бронин, К.Л. Кондратчик, Д.Н. Балащов, Е.В. Инюшкина,
В.Д. Злобин, О.Б. Синева, Л.Г. Фечина, И.Н. Вяткин, Н.С. Осмульская**

ЛИТЕРАТУРА

1. Ascioglu S., Rex J.H., de Pauw B.E. et al. // Clin. Infect. Dis. - 2002. - Vol. 34. - P. 7 - 14.
2. Saral R. // Rev. Infect. Dis. - 1991. - Vol. 13. - P. 487 - 492.
3. Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al. // Clin. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 37, №5. - P. 634 - 643.
4. Serious Candida infections: diagnosis, treatment, and prevention / Eds. B. Pauw, G. Bodey. – Munich, 1998.
5. Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A. et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. - 1 998. - Vol. 30. - P. 121 - 129.
6. Martino R., Subira M. // Ann. Hematol. - 2002. - Vol. 81. - P. 233 - 243.
7. Rees J.R., Pinner R., Hajjeh R. et al. // Clin. Infect. Dis. - 1998. - Vol. 27. - P.1138 - 1147.
8. Pizzo P.A. // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 328, № 18. - P.1323 - 1332.
9. Richardson M.D., Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. - London, 1998.
10. Otrosky-Zeichner L., Marr K.A., Rex J.H., Cohen S.H. // Clin. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 37. - P. 415 - 425.
11. Митрофанов В.С. // Пробл. мед. микол. - 2001 . - Т. 3, № 2. - С. 6 - 14.
12. Dannaoui E., Afeltra J., Meis J.F. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. - Vol. 46, №8. - P. 2708 - 2711.
13. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. - М., 2000.
14. Bates D.W., Su L., Yu D.T. et al. // Clin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 32. - P. 686 - 693.
15. Richardson M., Kokki M. // Br. J. Haematol. - 1998. - Vol. 100. - P. 619 - 628.
16. Martino R. // Curr. Med. Res. Op. - 2004. - Vol. 20, № 4. - P. 485 - 504.
17. Бронин Г. О., Тимаков А.М., Ковалёва О. Л. // Вопр. гематол./онкол. и иммунопатол. в педиатрии. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 69 - 76.
18. Adedoyin A., Bernardo J.F., Swenson C.L. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. - 1997. - Vol. 41. - P. 2201 - 2208.