

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ПОЛИСОРБ МП (КРЕМНИЯ ДИОКСИДА КОЛЛОИДНОГО) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Меньшикова С.В.¹, Кетова Г.Г.¹, Попилов М.А.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск, e-mail: s.w.menshikova@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Пермская Государственная Фармацевтическая Академия» Минздрава России, Пермь

Приведены результаты применения энтеросорбента Полисорб МП (диоксида кремния коллоидного) при различных патологических состояниях. Приведен обзор доказательных данных по применению энтеросорбентов в медицине, обоснована необходимость альтернативной терапии обозначенных состояний, в том числе в детской практике. Обоснована возможность использования препарата Полисорб МП в детской практике. Учитывались следующие состояния: коррекция гипербилирубинемии новорожденных, кишечные инфекции различной этиологии, сравнительная эффективность элиминационной терапии тяжелых металлов у детей с бронхиальной астмой, различные аллергические заболевания, интоксикационный синдром у больных с респираторными вирусными и бактериальными инфекциями и гриппом, опыт лечения ожоговых травм, а также опыт коррекции нарушений безглютеновой диеты у детей с целиакией. Выделены преимущества препарата по сравнению с другими сорбентами.

Ключевые слова: диоксид кремния коллоидный, полисорб МП, дети, энтеросорбция, аллергия, желтуха новорожденных, кишечная инфекция, ОРВИ, безглютеновая диета

APPLICATION OF POLISORB MP (COLLOIDAL SILICA) AS A PART OF COMBINED TREATMENT OF VARIOUS PATHOLOGIC CONDITIONS IN CHILDREN

Menshikova S.V.¹, Ketova G.G.¹, Popilov M.A.²

¹Federal State-Financed Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", a subdivision of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: s.w.menshikova@mail.ru;

²Perm State Pharmaceutical Academy of Ministry of Health of Russia, Perm

The results of the application of enterosorbent POLYSORB MP (colloidal silicon dioxide) in various pathological conditions. An overview of evidence on the application of chelators in medicine, the necessity of alternative therapy designated States, including those in pediatric practice. The possibility of using the drug POLYSORB in pediatric practice. Take into account the following condition: correction of hyperbilirubinemia infants, intestinal infections of various etiology, comparative efficacy of an elimination therapy for heavy metals in children with bronchial asthma, various allergic diseases, intoxication syndrome in patients with respiratory viral and bacterial infections and flu, experience in the treatment of burn injuries, as well as the experience of correction of violations of a gluten-free diet in children with celiac disease. The advantages of the drug compared with other sorbents.

Keywords: colloidal silica, Polisorb MP, children, enterosorption, allergy, neonatal jaundice, intestinal infection, ARVI, gluten-free diet

В последнее время особенно важным становится поиск альтернатив терапии различных патологических состояний [20]. В ответ на развитие технологий и появление новых лекарственных средств многие бактерии и вирусы, простейшие и грибы вырабатывают новые свойства и развивают устойчивость против давно зарекомендовавших себя лекарственных препаратов: антибиотиков, противовирусных препаратов. А ненадлежащее назначение препаратов, длительные курсы могут привести к нежелательным последствиям. Кроме того, имеющиеся лекарственные средства все менее эффективны в условиях стационаров с учетом селекции резистентных штаммов бактерий, измененной

реактивности организмов стационарных больных, частых гнойно-септических осложнений [20].

В последние годы проблема антибиотикорезистентности, а также устойчивости возбудителей к другим препаратам (дезинфектантам, противовирусным) глобально встала перед ведущими странами мира, и они начали разрабатывать дорогостоящие стратегии сдерживания [9, 20, 21].

Еще одной гранью проблемы является рост вирусных заболеваний — все новые вирусы выходят на первый план с проявлениями эндогенной интоксикации, респираторных проявлений и диарей [20, 34]. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии составляют 75%, и только в 25% случаев регистрируются кишечные инфекции бактериальной этиологии [34].

Не менее актуальна эта проблема в детской практике. Частые вирусные, бактериальные или микс-инфекции становятся настоящей бедой семей с маленькими детьми. Детскому возрасту свойственны более быстрые темпы развития токсикоза, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, несовершенством механизмов иммунологической защиты и поддержания постоянства внутренней среды организма [17, 40]. Кроме того, в связи с анатомо-физиологическими особенностями (АФО) детского организма особенно остро стоит проблема побочных явлений большинства групп лекарственных средств. Частота побочных эффектов у детей выше, чем у взрослых (8% и 5% соответственно) [31].

Настоящей реинновацией становится эфферентная терапия (в том числе энтеросорбция). Энтеросорбция – это метод лечения различных заболеваний, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в полость ЖКТ в ходе течения различных заболеваний [3]. Кроме энтеросорбции, к эфферентной терапии относятся гемодиализ, перитонеальный диализ, плазмаферез, гемосорбция и некоторые другие [8]. Из клинической практики известно, что лечебный эффект применения энтеросорбентов в течение 5–7 дней сравним с эффектом гемосорбции [8]. Но главное преимущество энтеросорбции определяется малым количеством противопоказаний, отсутствием осложнений, изменений биохимического состава крови при выдержанном курсе лечения и определяется его неинвазивностью. Сорбенты способны поглощать эндо- и экзотоксины, фиксировать и элиминировать возбудителей бактериальной и вирусной природы. Дополнительная сорбция токсических продуктов воспаления и нарушенного пищеварения может существенно

уменьшить проявления эндотоксикоза и, соответственно, клинических синдромов интоксикации и токсикоза, диарейного синдрома [34].

Энтеросорбция при инфекционных заболеваниях является патогенетически обоснованным способом терапии. Энтеросорбенты успешно используются не только в качестве патогенетической, но и этиотропной моно- и комбинированной терапии при кишечных инфекциях [34], а также при других инфекционных заболеваниях.

Клиническая эффективность некоторых энтеросорбентов при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам (фуразолидон, гентамицин, цефтриаксон и др.) [33, 43], следовательно, энтеросорбенты могут быть использованы и как средства этиотропной монотерапии [34].

В России продается и применяется большое количество различных энтеросорбентов, на основе как древесины, так и химически синтезированных материалов.

Во многих литературных источниках сформулированы современные требования к энтеросорбентам, которые необходимо учитывать врачу при назначении препарата ребенку [27]:

- отсутствие токсических свойств;
- безопасность (нетравматичность) для слизистых оболочек;
- хорошая эвакуация из кишечника;
- хорошие функциональные (сорбционные) свойства;
- поддержание кишечной микрофлоры;
- удобная лекарственная форма.

Наряду с текстурой сорбентов большую роль для сорбции имеет химическая природа поверхности. По данным завершившихся экспериментальных исследований применение сорбентов с максимально большой поверхностью, которая обеспечивается тонкими порами, в состоянии сдвинуть мгновенно все установившиеся равновесия в непредсказуемую сторону. Именно поэтому активные угли потеряли свою значимость в широкой медицинской практике, особенно в педиатрии [37]. Кроме того, вещества с сорбционными свойствами могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, тем самым выключая их из патологического процесса [3].

Механизм развития эндогенной интоксикации обусловлен поступлением эндогенных патологических субстанций из очага их образования через кровь в органы фиксации и биотрансформации (печень, иммунную систему), органы выведения (печень, почки, легкие, кожу), а также органы и ткани депонирования патологических субстанций (жировую ткань, нервную, костную ткань, органы эндокринной системы, лимфоидную ткань). Вещества

низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) большинством авторов рассматриваются как универсальные маркеры эндогенной интоксикации. Они представляют собой более 200 наименований веществ различной природы с молекулярной массой до 10 000 Д, образующихся при нормальном и нарушенном метаболизме. Указанные вещества можно подразделить на 2 фракции: катаболическую и анаболическую. В физиологических условиях как концентрация, так и распределение ВНСММ поддерживаются в организме на постоянном и индивидуальном уровне. При этом они распределяются в крови между белками-носителями и гликокаликсом эритроцитов, способными транспортировать эти вещества. Областями влияния ВНСММ являются одновременно система коагуляции, сосудистая стенка, гладкомышечные элементы, митохондрии, лизосомы и другие элементы, на которые эти вещества влияют непосредственно или через включение каких-либо посредников. Анализ ВНСММ на токсичность показал, что они обладают также иммунодепрессивным эффектом — ингибируют реакции бласттрансформации лимфоцитов, образование розеток лимфоцитами, фагоцитарную активность лейкоцитов, замедляют нервную проводимость, а также влияют на процессы тканевого дыхания, подавляя способность аккумулировать и трансформировать энергию [28].

Классификация эндотоксинов [3]

1. Продукты естественного обмена в высоких концентрациях.
2. Активированные ферменты.
3. Медиаторы воспаления.
4. Цитокины, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, ВСММ.
5. Перекисные продукты.
6. Ингредиенты нежизнеспособных тканей.
7. Агрессивные компоненты комплемента.
8. Бактериальные экзо- и эндотоксины.

К прямому эффекту сорбентов относится активный «сбор» токсических продуктов обмена и воспалительного процесса, биологически активных веществ (нейропептидов, простагландинов, гистамина, серотонина), а также патогенных бактерий и вирусов, бактериальных токсинов в кишечнике при движении в его просвете частиц энтеросорбента. Поскольку токсические продукты, прежде чем покинуть организм, многократно всасываются и вновь экскретируются кишечной системой, энтеросорбент прерывает «порочный» круг, фиксируя ауто- и экзотоксины с последующим их удалением.

Сорбция микробных клеток и их токсинов начинается с того отдела ЖКТ, где существует бактериальная транслокация. Связывание газов при гнилостном брожении дает возможность устранить метеоризм и улучшить кровоснабжение кишечника, поскольку

раздутие газом петель кишечника приводит к торможению микроциркуляции и ингибированию обменных процессов. Продвигаясь по пищеварительному тракту, сорбент за счет раздражения рецепторных зон способен усиливать моторику кишечника и эвакуацию химуса.

Опосредованный эффект обусловлен предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, токсико-аллергических реакций, диарейного синдрома и др. Применение энтеросорбентов существенно снижает метаболическую нагрузку на органы экскреции и детоксикации (печень, почки и др.), способствует нормализации моторной, эвакуаторной и пищеварительной функций ЖКТ, оказывает нормализующее действие на микробиоценоз (особенно энтеросорбентов, содержащих пищевые волокна), способствует восстановлению целостности и проницаемости слизистой оболочки кишечника, кровообращения [22].

Наиболее значимыми являются дезинтоксикационный, антидиарейный, противовоспалительный, антиаллергический, метаболический и цитопротективный эффекты (нормализуют количество и реологические свойства защитного слоя слизи) [22].

Нарушение барьерной функции внутренних органов при разнообразных патологических состояниях, в первую очередь болезнях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дыхательной системы и почек, облегчает поступление в организм экзоаллергенов (пищевых, пылевых, лекарственных и т.д.), ксенобиотиков промышленного происхождения и нарушает процессы их детоксикации и элиминации.

Благодаря способностям энтеросорбентов к сорбции пищевых аллергенов, гистамина и других биологически активных веществ, бактериальных антигенов, циркулирующих иммунных комплексов метод энтеросорбции активно используется при аллергических заболеваниях [12]. При пищевой и лекарственной аллергии, атопическом дерматите использование сорбентов в комплексной терапии приводит к более быстрому регрессу кожных высыпаний и субъективных ощущений (уменьшению гиперемии, сухости, зуда кожи, отека и дерматита), нормализации функции ЖКТ. Отмечается положительная динамика лабораторных показателей, уменьшается число эозинофилов в крови, снижается уровень общего IgE [33, 34].

В результате значительной антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток происходят гиперпродукция IgE (в первую очередь у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии), дегрануляция тучных клеток с выделением биологически активных веществ (гистамина, серотонина, ацетилхолина и др.). Это в конечном итоге приводит к развитию эндотоксикоза и усугубляет состояние больного. Исходя из

вышеизложенного становится очевидной необходимостью проведения эндогенной детоксикации у детей с аллергическими заболеваниями [44].

На фоне энтеросорбции происходит повышение функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, увеличивается число Т-лимфоцитов, уменьшается выраженность эозинофилии, снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов, уменьшаются зуд и отек, снижаются частота и тяжесть приступов бронхоспазма. Существенным является то, что сорбенты повышают чувствительность к гормонам, позволяя в 2 раза снизить объем глюкокортикоидной терапии, а у некоторых больных и полностью ее отменить [35].

С учетом данных медицины, основанной на доказательствах, сорбционная терапия имеет более узкие показания к применению [27]. Так, эффективность сорбентов доказана в следующих клинических ситуациях.

- Острая диарея. Сорбенты рекомендованы в лечении острой диареи у детей (препараты на основе каолина-пектина, активированного угля, аттапульгита, смектита диоктаэдрического). Имеются также доказательства эффективности энтеросорбции при острой диарее у взрослых.
- Хроническая диарея различной этиологии.
- Профилактика колоректального рака.
- Профилактика и лечение запоров, дивертикулита и фекального недержания.
- Гиперхолестеринемия, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.
- Синдром холестаза.
- Синдром раздраженного кишечника.

Спектр препаратов, рекомендуемых зарубежными исследованиями и руководствами, значительно меньше.

Наиболее широко используются препараты колестирамина не только по перечисленным выше показаниям, но и «off label» (при передозировке гликозидов и оксалурии).

Псиллиум, метилцеллюлоза включены в рекомендации по лечению запоров.

Каопектат применяют в лечении диареи, однако есть указания, что эффективность препарата доказана недостаточно.

Диосмектит, хорошо изученный в Европе, применяется при диареях, его репаративный эффект используется при лечении гастрита.

Лигнины в экспериментальных исследованиях показали антиоксидантные и противовоспалительные свойства, что позволяет надеяться на эффективность этих препаратов в комплексной терапии онкологических больных.

Цель нашего обзора — представить опыт применения в комплексном лечении различных патологий энтеросорбента российского производства Полисорб МП (МНН кремния диоксид коллоидный) в педиатрической практике. Опыт применения Полисорба МП в общей терапевтической и хирургической практике [5, 6, 10, 23, 34] представлен в ранее опубликованных литературных обзорах, но, поскольку за прошедшее с их написания время применение препарата интенсивно расширялось, в нашем обзоре данные носят современный и доказательный характер. Препарат имеет почти 20-летнюю историю клинического применения, накоплен достаточно большой научный багаж знаний.

Диоксид кремния коллоидный – высокодисперсный пирогенный кремнезем (диоксид кремния коллоидный).

Материал традиционно используют в фармации для стабилизации суспензий и линиментов, в качестве загустителя мазевых основ, наполнителя таблеток и суппозиториев. Он входит в состав композиции пломбирочных материалов, снижает гигроскопичность сухих экстрактов, замедляет выход БАВ из различных лекарственных форм; в качестве пищевых добавок, а также матриц для создания лекарственных форм с заданными свойствами, поскольку нет кристаллической структуры (аморфен) – безопасен [19].

Существенной особенностью Полисорба МП является непористая структура. Во время синтеза Полисорб МП имеет вид непористых, почти сферических частиц размером 5–70 мкм, порошки относятся к классу тонких и средней тонкости. Именно поэтому в нашей инструкции написано «размерами частиц до 0,09 мм», которые со временем за счет физико-химического взаимодействия объединяются в агрегаты размером от 100 до 200 мкм. Благодаря высокой дисперсности сорбционная поверхность составляет около 300 м²/г. Тестирование частиц проведено на лазерном анализаторе размеров частиц Analisette 22 NanoТес (Германия) в научном центре порошкового материаловедения, который как раз и занимался анализом наших частиц в 2012–2013 гг. Производство соответствует стандартам GMP.

У Полисорба МП сорбция молекул токсинов и других веществ происходит на поверхности частицы, в местах связей оксида кремния с гидроксильными группами [19]. В водной суспензии Полисорба МП таких частиц очень много, они образуют комплексы, и их суммарная сорбционная площадь очень велика.

1 г Полисорба способен поглотить до 5 г воды (гидрофильный) [95].

Непосредственно с водой Полисорб образует нестойкие взвеси, а при специальной обработке — микрогетерогенную суспензию («коллоидный раствор»), внешне напоминающую молоко и не расслаивающуюся в течение продолжительного времени (до 48–60 ч).

Трехмерные молекулы Полисорба МП, с одной стороны, меняют текстуру кишечного содержимого, а с другой — могут давать пристеночные эффекты, подобные действию обволакивающих средств, и, как и другие сорбенты, увеличивают содержание непереваренного остатка [33].

Высокая сорбционная активность к веществам белковой природы доказана в эксперименте. По сорбции белка значительно превосходит остальные сорбенты (на втором месте — энтеросгель, на третьем — смекта).

Учитывая, что основными патогенными факторами при многих заболеваниях являются токсины белковой природы, предпочтение при проведении энтеросорбции в данных случаях необходимо отдавать Полисорб МП [18]. Бакагглютинирующая способность препарата составляет 10 млрд. микробных тел/г. Склеивая между собой микробные тела, Полисорб МП блокирует их жизнедеятельность, т.е. проявляет себя как препарат, обладающий бактериостатическими свойствами [13].

Область его применения постоянно расширяется.

У детей – это гипербилирубинемия новорожденных, ОКИ и ПТИ, дисбактериозы различного происхождения, лечение острых и рецидивирующих крапивниц, атопического дерматита и нарушения пуринового обмена.

Опыт работы с **коррекцией гипербилирубинемии новорожденных** изучался в 3 исследованиях.

Боровикова Е.В., Каюмова Д.А. и соавт. [33] изучали эффективность применения препарата Полисорб в сочетании с традиционной терапией гипербилирубинемии недоношенных детей. Обследованы 34 ребенка, возраст детей от 10 суток до 1 месяца. Группа сравнения (10 детей) получала традиционную терапию (лечение основного заболевания, инфузионная и фототерапия). Основная группа получала, помимо традиционной терапии, Полисорб в дозе 0,3 г/сутки в 3 приема между кормлениями 10 дней. Максимальные цифры билирубина отмечались при поступлении в отделение до 210+30,9 мкмоль/л.

На фоне лечения клиническое разрешение желтухи на 8–10-е сутки (13–15 дней в группе сравнения), уровень билирубина снизился до 82,32+8,71 мкмоль/л (88,79+7,45 мкмоль/л в группе сравнения).

Первишко О.В. и соавт. из Кубанского государственного медицинского университета [7] изучали ту же патологию у детей 43–65 дней жизни (затяжная конъюгационная желтуха) и эффективность Полисорба в дополнение к препаратам других групп. В исследовании принимали участие 54 детей: в первой группе (28 детей) использовались терапия препаратами, улучшающими отток желчи, и пробиотики, во второй группе (26 детей) дети

получали в дополнение к терапии энтеросорбцию Полисорбом в течение 5+1 суток в виде водной взвеси. Несмотря на нормализацию клинических и биохимических показателей крови в двух клинических группах, сроки нормализации в двух группах отличались – в первой группе нормализация показателей и выздоровление происходили на 42+5 сутки, во второй группе – нормализация клиники на 11+2 суток, биохимии крови – к 22+3 суткам.

Афонин А.А. и соавт. [1] изучали эффективность коррекции гипербилирубинемии 60 доношенных новорожденных детей от 2 дней до 1 месяца жизни с физиологической желтухой. В первой группе (45 детей), помимо традиционной терапии (фототерапия, инфузионная терапия декстрозой, гепатопротекторы, фенobarбитал), дети получали Полисорб МП 1 г в сутки в виде водной взвеси.

В группе сравнения – 15 детей – применялась традиционная терапия без Полисорба МП. В основной группе детей, получавших Полисорб МП, значительное снижение уровня общего билирубина в крови (с 174,27 мкмоль/л до 68,36 мкмоль/л) было отмечено к 7-му дню жизни, а клиническое разрешение желтухи — к 9–11-му дню. Произошла нормализация биологических параметров в виде снижения АсТ с 1,31 мкат/л до 0,28 мкмоль/л, АлТ с 0,35 мкмоль/л до 0,25 мкат/л. Снижение уровня билирубина и трансаминаз в группе сравнения шло значительно медленнее (уровень общего билирубина уменьшился с 171,47 до 109,90 мкмоль/л на 7-е сутки, АсТ с 1,33 мкмоль/л до 1,19 мкмоль/л, АлТ с 0,34 мкмоль/л до 0,31 мкмоль/л на 7-й день) и потребовало продолжения комплексной терапии, а нормализация показателей общего билирубина наступила на 13–15-й день от начала лечения.

Опыт лечения кишечных инфекций в детской практике [25, 29]

Изучено 13 исследований по данной теме. Основные выводы следующие.

1. В сравнительных (с другими энтеросорбентами) про- и ретроспективных, статистически достоверных исследованиях наглядно показано: сокращение и более быстрое исчезновение симптомов интоксикации (тошноты, рвоты, лихорадки), в том числе снижение лабораторно подтвержденных показателей интоксикации (лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня средних молекул, уровней лейкоцитоза в крови и т.д.).

2. Быстрое исчезновение или снижение длительности синдрома диареи (в среднем до 1,8–2 суток) и нормализация характера стула.

3. Снижение длительности лихорадки.

4. Санация кишечника от патологических возбудителей (вирусных и бактериальных).

5. Уменьшение аллергических высыпаний.

6. Сокращение сроков пребывания в стационаре в связи с улучшением и выздоровлением.

Наибольший эффект сорбент проявляет при назначении его с первых дней заболевания. Кроме того, отмечено лучшее купирование симптомов по сравнению с другими сорбентами (такими как уголь активированный, энтеродез, фильтрум, смекта).

В настоящее время одной из важных проблем биологии человека является опасность загрязнения токсическими веществами и их метаболитами сосудистого русла, внесосудистых тканей, рецепторного аппарата клеток и других систем организма [15]. Это может быть результатом антропогенных, экзогенных влияний и повреждений [16], а также эндогенных проявлений различной природы. Экзогенную интоксикацию и нарушение физиологических процессов организма способны вызвать многие вещества (экзогенные токсические вещества), относящиеся как к отдельным химическим элементам (например, тяжелые металлы, галогены, мышьяк, бериллий, селен), так и к различным классам химических соединений, а также бактериальные токсины, пищевая токсикоинфекция, кислородное голодание и др. Токсические вещества поступают в организм через дыхательные пути, пищеварительный тракт, кожу и слизистые оболочки или путем парентерального введения. Причиной интоксикации может быть и не само попавшее в организм вещество, а продукты его превращения, оказывающие токсическое действие, поскольку, попадая в организм человека, металлы значительно медленнее, чем органические соединения, подвергаются биотрансформации и способны кумулироваться в органах и тканях, что отрицательно сказывается на параметрах состояния здоровья детского и взрослого населения [22].

О.Ю. Устинова изучила сравнительную эффективность элиминационной терапии различными сорбентами тяжелых металлов (марганца, никеля, свинца, хрома) у детей, больных бронхиальной астмой, проживающих в условиях промышленно развитого города. [39]. Обследованы 236 детей с легкой формой бронхиальной астмы без сопутствующей органической патологии желудочно-кишечного тракта и проживающих на близкой к металлургическому комбинату территории. Группа сравнения – 41 ребенок с той же патологией. Помимо стандартного клинико-функционального обследования, детей обеих групп обследовали на предмет содержания в крови свинца, хрома, никеля, марганца в динамике: до начала лечения и сразу после лечения (на 15-й день терапии). Химико-аналитические исследования выполнялись методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Базисное лечение проводилось в обеих группах в соответствии с Международным консенсусом. Детям группы наблюдения, помимо базисной терапии, проводилась (с 1-го по 14-й день) элиминационная терапия сорбентами различного происхождения в возрастных дозировках: 58 детей получали активированный уголь, 54 ребенка получали лигнин (полифепам), 68 детей — поливинилпирролидон (энтеросгель), 56 детей — кремнезем (полисорб). В начале исследования содержание всех металлов в крови не

имело статистически значимых различий в обеих группах, в то время как применение энтеросорбентов существенно снизило уровни содержания металлов в крови детей. Наилучший элиминационный эффект относительно выведения тяжелых металлов выявлен у препарата Полисорб — уровень содержания в крови хрома снизился на 66% от исходного уровня, на 65% — никеля, на 24% — марганца и на 20% — свинца. В то же время другие сорбенты показали в 1,3 раза худшие результаты по элиминации тяжелых металлов.

Опыт применения препарата Полисорб при аллергических заболеваниях

Известно, что 40% людей имеют наследственную склонность к атопии, и этот контингент населения особо чувствителен к неблагоприятным условиям окружающей среды. Со временем у этих лиц формируются аллергические заболевания с повышенным уровнем IgE, т.е. атопические аллергические заболевания (I тип гиперчувствительности по P. Gell, R. Coombs, 1969).

Практически любой пищевой продукт может стать аллергеном и причиной развития пищевой аллергии. Более выраженными сенсibiliзирующими свойствами обладают продукты белкового происхождения, содержащие животные и растительные белки, хотя прямая зависимость между содержанием белка и аллергенностью продуктов отсутствует.

Из эндогенных факторов значительную роль в формировании аллергии играют сопутствующие заболевания печени, почек, пищеварительного канала, дыхательной системы, кожи и пр. Анализ физического статуса аллергологических больных показал высокий процент (67,5%) сопутствующей патологии, особенно патологии печени (хронические гепатохолециститы, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей), пищеварительного канала (дисбактериозы кишечника, энтероколиты, глистные инвазии и др.), почек и т.д. Эти заболевания играют немаловажную роль в патогенезе рецидивов аллергических заболеваний как с иммунологическим механизмом развития, так и без такового. Наличие дисбактериоза кишечника, даже субкомпенсированных форм, часто обуславливает присутствие в кишечнике продуктов неполного переваривания. Они в свою очередь поддерживают клинические проявления пищевой аллергии, так как сами могут являться аллергенами, и в то же время усиливают воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ за счет прямого раздражающего воздействия [12].

У большинства детей первых лет жизни атопический дерматит (АД) является следствием пищевой аллергии. Вследствие поступления аллергена энтеральным путем у большинства детей с пищевой аллергией в аллергический процесс вовлекается пищеварительная система. Значение пищевой аллергии в формировании атопического дерматита у детей показано в ряде исследований [2, 26, 45]. Гастроинтестинальная аллергия диагностируется у 89% детей, больных атопическим дерматитом, обусловленным пищевой

аллергией. У этих детей, особенно первого года жизни, гастроинтестинальная аллергия носит характер аллергической энтеропатии или аллергического колита и чаще всего имеет такие проявления, как боли в животе (колики), метеоризм, срыгивание, рвота [42]. Повторяющееся воздействие пищевых аллергенов ведет к хроническому воспалению, зуду, вызывающему расчесы с последующим формированием лихенифицирующего повреждения кожи [45].

Поражения желудочно-кишечного тракта занимают второе место среди патологии, вызываемой пищевыми аллергенами. Клинические проявления IgE-опосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта обычно встречаются в комплексе с поражением кожи и манифестируют в виде различных симптомов (рвота, тошнота, боль, диарея). К не-IgE-медируемым реакциям на пищевые продукты относятся энтероколит, индуцированный пищевыми белками; проктит/проктоколит, индуцированный пищевыми белками у детей раннего возраста; энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, и целиакия [2].

Энтеросорбция как эффективный детоксикационный прием с успехом применяется при пищевой и медикаментозной аллергиях, крапивнице, псориазе, атопическом дерматите, экземе, красной волчанке и других заболеваниях [4]. Энтеросорбция широко применяется для лечения острой аллергии, а также во время ремиссии. Ее используют для лечения пищевой, лекарственной и пыльцевой аллергии, крапивницы, дермореспираторного и дермоинтестинального синдрома.

При аллергических заболеваниях на фоне энтеросорбции происходит увеличение клеточного и гуморального иммунитета, увеличивается количество Т-лимфоцитов, уменьшается эозинофилия, снижается уровень циркулирующих иммунных комплексов, стабилизируются иммуноглобулины М и Е, ослабляется зуд и уменьшаются явления отека и крапивницы. При бронхиальной астме уменьшаются частота и тяжесть приступов бронхоспазма. Существенно при этом, что энтеросорбенты повышают чувствительность к гормонам, это позволяет снизить в среднем в 2 раза объем глюкокортикоидной терапии, а у некоторых больных и полностью отменить гормоны. Механизм терапевтического действия энтеросорбентов при бронхоспастических состояниях связывают с сорбцией пищевых аллергенов, гистамина, серотонина, циркулирующих иммунных комплексов, бактериальных антигенов и нормализацией кишечной микрофлоры [12].

Полученные данные показали необходимость и результативность использования энтеросорбентов для выведения эндотоксинов и повышения чувствительности клеточных рецепторов к лекарственным препаратам. Доказано, что применение энтеросорбентов достоверно снижает эндогенную интоксикацию организма, уменьшает токсическое влияние цитотоксических лекарственных препаратов, способствует клиническому выздоровлению и улучшает качество жизни больных [14].

Я.И. Жаков применял Полисорб МП в отделении патологии раннего возраста (35 детей), в гастроэнтерологическом (22 ребенка) и аллергологическом (34 ребенка) отделениях детской клиники. В отделении патологии раннего возраста курсовое лечение Полисорбом МП в основном получали дети с острыми аллергическими реакциями (19 человек) и дисбактериозом кишечника (16 человек). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что энтеросорбент Полисорб МП является высокоэффективным препаратом для лечения аллергических заболеваний, связанных с пищевой сенсибилизацией, а также дисбактериоза кишечника [12].

О.Г. Степановым обследован 101 ребенок в возрасте от 2 до 7 лет. Доказано, что терапия Полисорбом МП дает наиболее отчетливый положительный эффект при лечении острых случаев пищевой аллергии, особенно у больных с гастроэнтерологической патологией в сочетании с дисбиотическими изменениями (сокращение пребывания в стационаре на 3,8 суток в сравнении с детьми, не получавшими Полисорб МП). Отмечена высокая эффективность Полисорба МП в отношении условно-патогенной флоры (снижение высеваемости в 70% случаев) и кишечной палочки с измененными свойствами (43%) [36].

Т.Н. Углева, Н.А. Заединова и соавт. на базе детской клинической больницы изучали эффективность Полисорба МП у 80 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет с экземой и нейродермитом и другими аллергологическими заболеваниями кожи в стадии обострения. Полисорб использовали при поступлении в качестве первого курса терапии. У некоторых детей при рецидиве заболевания использовали повторные курсы с перерывом в 2–3 недели. Результаты исследования показали высокую эффективность применения Полисорба МП у детей с аллергологическими заболеваниями кожи. Положительная динамика наблюдалась у большинства больных в виде уменьшения гиперемии и инфильтрации кожных покровов, уменьшения зуда, мокнутья. Наиболее выраженный клинический эффект отмечен у детей с небольшой давностью заболевания экземой и диффузным нейродермитом, характеризующимся тотальным поражением кожи, большой давностью заболевания, наличием поливалентной аллергии и полиорганностью поражения. Важно отметить нормализацию частоты и характера стула у больных при приеме Полисорба. Достигнутые положительные клинические результаты сохранялись и после отмены препарата на фоне соблюдения гипоаллергенной диеты. У большинства больных улучшались результаты бактериологического исследования кала: уменьшались частота высева и количество условно-патогенной микрофлоры, отмечалась лучшая приживляемость бифидо- и лактобактерий при приеме бактериальных препаратов [38].

С.А. Пятницкая и соавторы [24] оценивали клиническую и лабораторную эффективность препарата у 100 детей обоих полов в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с

диагнозами: острая и рецидивирующая крапивница, атопический дерматит и нарушение пуринового обмена с ацетонемической рвотой. В ходе работы было сформировано 2 группы: 1) исследуемая группа – 60 детей, получавшая наряду с традиционной терапией (антигистаминные препараты, местные средства, гепатопротекторы и др.) препарат «Полисорб МП» в возрастных дозировках; 2) контрольная группа, сопоставимая по возрастному-половому составу с исследуемой – 40 детей, которые получали традиционную терапию заболевания и энтеросорбенты других производителей (энтеросгель, активированный уголь). Критериями оценки эффективности препарата Полисорб МП являлись: 1) при крапивнице – длительность сохранения кожного зуда и уртикарных элементов сыпи, повторные волны высыпаний, продолжительность анэозинофилии в гемограмме; 2) при атопическом дерматите – индекс SCORAD, продолжительность эозинофилии; 3) при нарушении пуринового обмена – длительность тошноты и рвоты, снижение аппетита, слабость, уровень ацетона в моче. При применении Полисорба МП у детей с крапивницами, атопическим дерматитом и нарушением пуринового обмена отмечена более быстрая динамика купирования симптомов заболеваний. Терапевтическое действие препарата Полисорб МП позволяет сократить сроки пребывания детей с крапивницами, атопическим дерматитом и нарушением пуринового обмена в стационаре.

Опыт лечения интоксикационного синдрома у больных острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями, гриппом и т.д.

Представлен в 3 основных исследованиях.

В исследование под руководством Н.А. Долговой включили 80 детей от 1 до 3 лет с **острыми респираторными вирусными инфекциями**. Основную группу составили 40 детей, получавших симптоматическое лечение и Полисорб МП. Контрольную группу составили 40 детей, получавших только симптоматическую терапию. Отмечено, что Полисорб МП способствовал сокращению длительности лихорадки (основная группа — 3,5 дня, группа контроля – 5 дней); симптомов интоксикации (основная группа — 4 дня, группа контроля – 6,6 дня); сокращение среднего койко-дня (основная группа – 5,5 дней, группа контроля – 8,3 дня).

В детской больнице № 2 города Барнаула под руководством Н.Н. Кузнецовой проведен анализ применения Полисорба у детей **раннего возраста с респираторной патологией**: острыми ринофарингитами – 138 детей, острыми ларинготрахеитами — 53 ребенка, острыми бронхитами – 60 человек, острыми пневмониями – 67 человек. В результате исследования сделано заключение, что у детей, принимавших Полисорб МП, общий информационный синдром сократился до 2 суток, ацетонемическая рвота и ацетонурия прекращались на 2–3 суток. Кроме того, в исследовании под руководством

члена-корреспондента АМН РК профессора С.П. Лысенкова участвовали 52 ребенка от 2 до 14 лет с **двухсторонней бронхопневмонией (15 детей) и острой хирургической патологией** (аппендикулярный перитонит – 12, острый остеогенный остеомиелит – 3 детей), а также острой кишечной инфекцией – 22 ребенка. Статистически достоверно показано, что применение Полисорба снижает явления токсикоза по снижению уровня средних молекул и лейкоцитарного индекса интоксикации в течение 2,5–3 суток (в группе контроля к 3,5–5-м суткам), а также способствует более ранней нормализации лейкоцитоза и показателей гемодинамики, более раннему восстановлению моторики и снижению количества спаечных непроходимостей по сравнению с группой контроля.

Опыт лечения ожоговой травмы.

С.В. Нагумов и А.А. Жидовинов [22] из Астраханской Государственной Медицинской Академии изучали эффективность использования препарата Полисорб МП у детей с **ожоговой травмой**. Основную группу составили 29 детей от 8 месяцев до 16 лет, находящихся в отделении анестезиологии и реанимации областной детской больницы с термическими поражениями с площадью поверхности от 10 до 45%. Лечение велось с применением Полисорба МП со 2-х суток травмы. Контрольная группа — 26 детей, сходных по возрасту и степени ожогов, получавших традиционную терапию. В основной группе отмечено снижение уровня интоксикации (по уровню средних молекул, меньшей выраженности лейкоцитоза, СОЭ, более низкие уровни АЛАТ и АСАТ, креатинина), а также уменьшение количества подъемов температуры, продолжительности фебрильных периодов, более раннее восстановление работы кишечника и нормализация стула по сравнению с контрольной группой. Сделан вывод о положительном влиянии препарата на течение раннего периода ожоговой болезни, снижение интоксикации, частоты и выраженности пирогенных реакций, на улучшение соматических состояний пациента, восстановление состояния пациента, восстановление нормальной работы кишечника после ожоговой травмы.

Опыт коррекции нарушений безглютеновой диеты у детей, страдающих целиакией.

Под наблюдением Д.С. Фуголь [30] и соавт. находились 30 детей в возрасте 1,5–13 лет (средний возраст 5,3 года), страдающих целиакией. 20 детям в составе терапии вводили Полисорб МП до приема пищи. 10 детей получали энтеросорбент на основе лигнина. Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Пирсона. Результаты исследования свидетельствуют о большей эффективности Полисорба МП по сравнению с лигнин-содержащим сорбентом в комплексной терапии обострений целиакии при нарушении безглютеновой диеты: в купировании болей в животе, симптомов верхней диспепсии (тошноты, рвоты), расстройств стула, высыпаний на коже.

Эффективность терапии после приема Полисорба МП повышается как за счет дезинтоксикационного воздействия, так и за счет усиления фармакочувствительности [41].

К особенностям терапии энтеросорбентами следует отнести то, что их не следует совмещать с другими медикаментами — интервал между их приемами должен быть не менее 1,5–2 ч.

Клинический эффект энтеросорбентов зависит от своевременности их назначения — чем раньше назначается препарат, тем выше коэффициент сорбции и клинический эффект [34].

Отрицательным фактором ряда сорбентов является сорбция витаминов, минеральных солей и других полезных веществ, а также неспецифическая сорбция ферментов (пепсина, трипсина, амилазы), что требует коррекции заместительной терапии ферментными препаратами. Что касается диоксида кремния коллоидного, то при исследовании длительного введения препарата в разных дозах было выявлено, что в терапевтических дозах он не вызывает заметных сдвигов в активности ферментов слизистых оболочек кишечника; отличается меньшим (по сравнению с другими сорбентами) выведением витаминов и микроэлементов и быстрым восстановлением обычных уровней без дополнительной лекарственной нагрузки [19].

Для врача не менее важно, чтобы энтеросорбентный препарат был зарегистрирован официально в качестве лекарственного средства, а не биологически активной добавки (БАД), что гарантирует не только его безопасность, но и доказанную клиническую эффективность и позволяет врачу рекомендовать препарат к применению по зарегистрированным показаниям.

Очень ценно, что натуральный и безопасный состав препаратов полезен и здоровым людям с целью профилактики заболеваний органов пищеварения и предотвращения метаболических расстройств: позволяет достигать более высокого качества жизни — приоритетной задачи медицины [27].

Список литературы

1. Афонин А.А., Шокарев А.В., Левкович А.Ю. Комплексная терапии гипербилирубинемии доношенных новорожденных детей с перинатальным поражением ЦНС // Врач. – 2010. – № 8. – С. 58–59.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.

3. Беляков Н.А., Соломенников А.В. Энтеросорбция (введение в проблему). – Л.: ЛенГИДУВ, 1990. – 35 с.
4. Бондарь С.А. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе экземы и коррекции ее энтеросорбцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1992. – 23 с.
5. Бондарчук О.И. Использование полисорба в хирургической практике // Материалы региональной научно-практической конференции «Новый сорбент широкого диапазона действия Полисорб и его медицинское применение». – Пермь, 1994. – С. 12–19.
6. Вершинин А.С., Бычковских В.А., Смирнов Д.М. Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом (обзор литературы) // Вестн. ЮУрГУ. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 125–129. – (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»).
7. Возможность использования Полисорба МП в комплексной терапии конъюгационных желтух у детей раннего возраста / О.В. Первишко [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы X конгресса детских инфекционистов России. – М., 2011. – С. 87.
8. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М.: ОАО «Новости», 2010. – 368 с.
9. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/exesumr.pdf> (дата обращения : 01.11.2016).
10. Гаппонов А.В. Использование энтеросорбента Полисорб МП при интоксикационном синдроме //Український Журнал Хірургії. – 2008. – № 2. – С. 127–132.
11. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / под ред. Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
12. Жаков Я.И., Вершинин А.С., Попилов А.Н. Применение энтеросорбента Полисорб МП в педиатрии // Врач. – 2007. – № 11. – С. 30–31.
13. Использование Полисорба в хирургической практике / М.Ф. Заривчацкий [и др.] // Применение Полисорба в медицине : материалы науч.-практ. конф. – Пермь, 1997. – С. 8–9.
14. Копытова Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Нижний Новгород, 2007. – 40 с.
15. Коротеев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – СПб.: Спец. лит., 1998. – 276 с.

16. Корякина Л.А., Пиртинская В.А., Гусева С.И. Продукты перекисного окисления липидов как критерии эффективности лазеротерапии у больных псориазом // Актуальные проблемы дерматовенерологии : материалы науч.-практ. конф. – Самара, 2001. – С. 40–41.
17. Лекарственные формы для новорожденных [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.medkurs.ru/pharmacy/sterile_medicine/section2317 (дата обращения : 01.11.2016)
18. Маркелов Д.А., Ницак О.В., Геращенко И.И. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов // Химико-фармацевтический журн. – 2008. – Т. 42, № 7. – С. 30–33.
19. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния // под ред. А.А. Чуйко. – Киев: Наукова думка, 2003. – 415 с.
20. Меньшикова С.В. Ищем новое, уважая традиции. Энтеросорбция в широкой практике врача // Медицина. – 2015. – № 3 (25). – С. 13–15.
21. Мониторинг устойчивости бактерий к дезинфицирующим средствам в медицинских организациях. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2013. – 47 с.
22. Нагумов С.В., Жидовинов А.А. Опыт применения энтеросорбента Полисорб МП у детей с ожоговой травмой // Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – прил. – С. 68–69.
23. Носач Л.В., Гнатишин Л.Б. Використання аморного високодисперсного кремнезему в медицині // Наукові записки. – 2003. – Т. 22. – С. 442–447. – (Природничі науки).
24. Опыт применения энтеросорбента «Полисорб МП» у детей с аллергической и обменной патологией / С.А. Пятницкая [и др.] // Врач. – 2010. – № 10. – С. 52–53.
25. Оценка клинической эффективности энтеросорбента Полисорб МП при острых кишечных инфекциях у детей / А.И. Грекова [и др.] // Врач. – 2007. – № 9. – С. 50–51.
26. Пампура А.Н. Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии // Русский мед. журн. – 2003. – № 20. – С. 1126–1129.
27. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 34–39.
28. Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей / О.В. Федорова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 5. – С. 34–38.
29. Пипа Л.В. Клинико-метаболические нарушения при кишечных токсикозах у грудных детей и их коррекция энтеросорбентом Полисорбом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1994. – 24 с.

30. Применение энтеросорбента Полисорб МП при целиакии у детей [Электронный ресурс] / Д.С. Фуголь [и др.]. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/f380137.htm> (дата обращения : 01.11.2016).
31. Побочные явления лекарственной терапии у детей / Т.С. Соколова, И.В. Кошель, Г.В. Банченко. – Л.: Медицина, 1983. – 151 с.
32. Покудина И.О., Шкурят М.А., Батталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам [Электронный ресурс] // Живые и биокосные системы. – 2014. – №10. – Режим доступа : <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10> (дата обращения : 01.11.2016).
33. Роль сорбентов в комплексной терапии гипербилирубинемии у недоношенных детей / Е.В. Боровикова [и др.] // Сборник материалов XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2010. – С. 113.
34. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. А. Новокшенов [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 5. – С. 20–26.
35. Современные методы сорбционной терапии в клинической практике // под ред. В.П. Николаева. – Киев, 1998. – 227 с.
36. Степанов В.И. Применение сорбента Полисорб у детей с хроническим колитом и проявлениями пищевой аллергии // Человек и лекарство : тез. докл. VII Рос. нац. конгресса. – М., 2000. – С. 57–58.
37. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // Русский мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 9. – С. 2–7.
38. Углева Т.Н., Заединова Н.А., Балашова Т.Ф. Применение препарата Полисорб у детей с аллергическими заболеваниями кожи // Применение Полисорба в медицине : материалы науч.-практ. конф. – Пермь, 1997. – С. 21–23.
39. Устинова О.Ю. Сравнительная оценка эффективности элиминационной терапии энтеросорбентами различного происхождения у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания // Вестн. Пермского ун-та. – 2013. – Вып. 2. – С. 59–63. – (Серия «Биология»).
40. Филлипова М.И. Полисорб в комплексном лечении острых кишечных инфекций у детей // Материалы региональной научно-практической конференции «Применение Полисорба в медицине». – Пермь, 1997. – С. 18–29.
41. Химкина Л.Н., Пантелева Г.А., Копытова Т.В. Клиническая эффективность Полисорба МП в комплексной терапии хронических распространенных дерматозов // Врач. – 2010. – № 1. – С. 38–40.

42. Щербаков П.Л., Ревякина В.А. Применение энтеросорбентов при атопическом дерматите у детей // *Вопр. современной педиатрии*. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 134–136.
43. Энтеросорбция – современный метод лечения кишечных инфекций у детей / Г.П. Мартынова [и др.] // *Материалы IV Конгресса детских педиатров инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей»*. – М., 2005. – С. 116.
44. Out C., Groen A.K., Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins // *Curr Opin Lipidol*. – 2012. – Vol. 23, №1. – P. 43–55.
45. Sampson H. Diagnosing food allergy // *Provocation Testing in Clinical Practice* / ed. S. Spector. – NewYork : MarcelDekker, 1995. – P. 623.