

УДК 616.36-008.811.6:618.2-06]-092-07-08

ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ МАТЕРИ И ПОТОМСТВА

Н.И. Дудук; С.М. Зиматкин, д.б.н., профессор

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре обобщены данные литературы о холестазах у беременных (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) и его влияния на потомство как в антенатальном, так и в постнатальном периодах развития.

Ключевые слова: холестаз, беременность, потомство.

In the review literature data on a cholestasis of pregnancy (pathogenesis, diagnostics, treatment) and its influence on the posterity at antenatal and postnatal periods of development have been summarized.

Key words: cholestasis, pregnancy, posterity.

Синдром холестаза представляет собой нарушение оттока желчи, проявляющееся симптомами накопления ее составных частей в крови, а именно: неконъюгированного билирубина, желчных кислот, холестерина, липидов и экскреторных ферментов [12]. Заболевания печени и желчевыводящих путей, сопровождаемые холестазами, в современном обществе становятся все более распространенным явлением [27]. Так, по данным зарубежных авторов, от 10 до 15% людей в промышленно развитых странах страдают заболеваниями гепатобилиарной системы [36]. Неуклонный рост заболеваний печени, особенно желчекаменной болезнью, делает эту проблему социально значимой и важной не только в теоретическом, но и в практическом отношении [12].

Заболевания печени, сопровождающиеся холестазами, зависят от пола, и многие из них являются преимущественно женскими [13, 23]. Половые особенности экскреторной функции печени при обструктивном холестазах и его снятии могут служить показателем, позволяющим дифференцировать по полу стадию заболевания и степень активности патологического процесса в печени, и в будущем осуществлять поиск зависимых от пола способов терапии заболеваний, связанных с обструктивным холестазом [14].

Холестаз и беременность

В организме беременной женщины происходят сложные анатомо-топографические, нейроэндокринные и метаболические сдвиги, приводящие к изменению деятельности всех органов и систем организма. При этом заболевания пищеварительной системы, особенно печени, занимают наибольший удельный вес, являясь самыми распространенными хроническими болезнями у беременных женщин [22, 28]. Особое место среди них занимают хронические заболевания печени, которые у беременных могут быть непосредственно связаны с влиянием беременности и сопутствовать ей. При беременности часто возникают физиологические изменения желчевыводящей системы, обусловленные целым комплексом сложных метаболических и гормональных сдвигов. Однако у части женщин после беременности эти изменения из разряда физиологических переходят в патологические состояния [22].

Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных пока точно не установлен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее – на желчевыделение [28].

Холестаз беременных – относительно доброкачественное заболевание, которое проявляется зудом кожи, обычно в сочетании с умеренной холестатической желтухой. Это проявление своеобразной холангио-эндокринной недостаточности, формирующееся на фоне предшествующей конституциональной недостаточности ферментов метаболизма билирубина и гормонов [6]. Распространенность холестаза составляет приблизительно 1 случай на 500 беременных. Частота развития внутрипеченочного холестаза беременных у женщин европейской популяции составляет 0,04-0,06% [34]. В Канаде это заболевание отмечается у 0,2% беременных, в то время как в скандинавских странах – существенно чаще. Так, в Швеции внутрипеченочным холестазом беременных болеют около 3% беременных и в связи с этим неудивительно, что именно шведские ученые А.Сванборг и Л.Торлинг в 1954 г. первыми подробно описали клиническую картину этой патологии и положили начало исследованиям ее этиологии и патогенеза [5].

Во время беременности организм женщины претерпевает значительные изменения. Огромную роль в этом играет единая в анатомо-морфологическом и функциональном отношении фетоплацентарная система [22]. При этом структура печени существенно не меняется, однако может наблюдаться нарушение ее функций [15]. Эти изменения обусловлены тем, что при беременности резко повышается нагрузка на печень в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода [29]. Особое значение в развитии холестаза имеют продолжительность и число беременностей, число родов, длительность периода лактации, течение послеродового периода [43]. Билиарная обструкция и холестаз, связанные с нарушениями секреции желчи, часто наблюдаются у больных с хроническими заболеваниями печени.

Тактика ведения беременности и родов у женщин с холестазами

Во многих странах, несмотря на многочисленные исследования о высоком риске внутриутробной гибели плода, клиницисты предпочитают выжидательную (в плане родоразрешения) тактику с тщательным наблюдением за беременными с 34-й недели гестации. С этой целью проводится еженедельная кардиотокография, оценка уровней желчных кислот, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей, характеризующих функциональное состояние печени. С целью пролонгирования беременности и уменьшения риска внутриутробной гибели плода осуществляют лечение холестаза, направленное на снижение содержания в крови желч-

ных кислот. В 38 недель индуцируются роды. Иногда, во избежание перинатальной смертности, индукцию родов проводят в 36 недель [7].

Показания к досрочному родоразрешению возникают при нарастании клинических проявлений заболевания, ухудшении состояния плода, наличии сочетанной акушерской патологии [4,38]. Роды у таких женщин рекомендуются проводить в лечебных учреждениях, где будет обеспечено оптимальное лечение преждевременно родившегося ребенка [28]. Интересен взгляд, что холестаза беременных является примером метаболических нарушений. Сюда же относят и холестаз при приеме оральных контрацептивов. Связано все это с влиянием эстрогенов на ферменты мембран гепатоцитов и периканальцевые микрофиламенты. По мнению автора, эти состояния считаются доброкачественными: холестаз исчезает после родов и прекращения приема эстрогенов. Изучается связь холестаза беременных с такими факторами, как распространение в определенных регионах (Чили, Скандинавия), беременность двойней, дефицит селена [26].

Диагностика холестаза у беременных

Позднюю диагностику обострений и осложнений болезней органов пищеварения при беременности связывают с рядом причин. К ним, в частности, относятся недооценка имеющихся хронических заболеваний пищеварительной системы у беременных и пренебрежение к проведению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение их обострений. Немалое значение имеет своеобразие клинического течения данных заболеваний у беременных. В целом ряде случаев наблюдается малосимптомное течение, что создает видимость благополучия, в других случаях болезни скрываются под «маской» раннего токсикоза беременных. Определенное значение имеет тот факт, что у беременных с целью диагностики могут быть применены не все методы инструментального исследования [29].

Из лабораторных признаков холестаза при биохимическом исследовании крови отмечается повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) за счет печеночной ее фракции и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ). Уровень желчных кислот остается в норме либо повышается. Повышение уровня билирубина может оставаться в пределах нормы. Активность АсАТ и АлАТ может быть как очень высокой, так и не выходить за пределы нормы [37].

Клинически значимы симптомы, связанные с недостаточностью желчи в просвете кишечника и нарушением всасывания жиров – стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов [32].

Дефицит витамина Д является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (чаще при длительном и выраженном холестазе). Поражение костей в виде остеопороза и, реже, остеомалации могут быть очень тяжелыми. Важное значение придается дефициту витамина К, необходимого для синтеза в печени факторов свертывания. Менее известны проявления гиповитаминоза Е. Это, прежде всего, поражение нервной системы и нервно-мышечной передачи. У взрослых наблюдается мышечная слабость, у детей описано развитие мозжечковой атаксии, дегенерации сетчатки [26].

Лечение холестаза у беременных

В случаях, когда известен причинный фактор, наилучшие результаты дает этиологическое лечение холестаза: родоразрешение, своевременная отмена лекарства и т.п. Рекомендуется ограничение потребления животных жи-

ров при наличии стеатореи. При развитии гиповитаминозов необходимо парентеральное возмещение витаминов. Критерием эффективности лечения считается восстановление концентрации витаминов в сыворотке.

Препаратом выбора у беременных при холестатических необструктивных состояниях во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Препарат представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся в кишечнике и печени. Она составляет 0,1-5% общего пула желчных кислот и является нетоксичной вследствие гидрофильности молекулы. Под действием УДХК происходит смещение пропорций составных частей желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами [26]. Механизм действия УДХК связан с вытеснением токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции (путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке), предупреждением их повреждающего действия на мембраны гепатоцитов, сохранением митохондриальной функции, необходимой для нормального энергообеспечения гепатоцитов [2]. Тем самым устраняются предпосылки для проявления внутрипеченочного холестаза беременных, улучшаются функциональные показатели печени. Кроме того, УДХК снижает транспорт желчных кислот через трофобласт к плоду, что уменьшает вероятность развития его токсического повреждения [7].

Холестаз беременных развивается, как правило, в III триместре беременности [34] и быстро исчезает после родов [21,28,35]. Он не представляет серьезной угрозы для матери и не является показанием для прерывания беременности [43]. Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1-3 недели после родов, а по данным других авторов – в течение первых двух дней после родоразрешения [7]. Вместе с тем некоторые авторы [1,26,30] считают, что холестаз беременных является одной из причин осложненных родов, и таких женщин следует выделять в группу риска по потере плода и новорожденного. У этих больных беременных могут наблюдаться преждевременные роды [28,31], смерть плода [28,40,41], невынашивание беременности, многоводие, склонность к кровотечению в родах [6,28].

Последствия холестаза беременных для потомства

Несмотря на повсеместный рост заболеваний гепатобилиарной системы, в том числе у женщин фертильного возраста, сведения о влиянии данной патологии, особенно с явлениями экстрапеченочной механической желтухи, на течение беременности, рост и развитие потомства, становление у него органов и систем, единичны [11].

Ряд авторов в ходе наблюдений сделали заключение, что холестаз беременных неблагоприятно влияет на плод: возможно развитие дистресс-синдрома, чаще делают кесарево сечение, во время родов в околоплодной жидкости обнаруживается меконий [42, 33, 39, 30], что объясняет развитие асфиксии новорожденных [30]. Имеются сведения, что около 50% больных с идиопатическим холестазом беременных имели повторную беременность, у 25% женщин было по две-три беременности ранее, которые закончились либо родами мертвого плода, либо спонтанными выкидышами на ранних сроках, либо имелись признаки внутриутробной гипоксии и гипотрофии у новорожденных, умерших на первом месяце жизни [21]. Преждевременные роды можно объяснить накоплением желчных кислот в печени эмбриона, что усиливает выделение простагландинов и в связи с этим повышает

чувствительность миометрия к окситоцину и сократительность матки. У 1-10% беременных с холестазами возможна перинатальная гибель плода. При отсутствии лечения плод гибнет примерно в 10% случаев, при проведении адекватной терапии – в 0-2% [5].

При длительном холестазах возможно присоединение бактериальной инфекции желчевыводящих путей, которая может привести к гематогенному инфицированию децидуальной оболочки, плаценты, амниона, амниотической жидкости и внутриутробному инфицированию плода. Все вышеуказанные факторы могут обуславливать развитие фетоплацентарной недостаточности. Последняя, в свою очередь, вызывает хроническую гипоксию, задержку роста и питания, внутриутробное инфицирование плода, то есть фетальный дистресс-синдром. Частота преждевременных родов при внутрипеченочном холестазах беременных (ВПХБ) возрастает до 11-13%, повышается также и частота кровотечений в 3-м триместре беременности и раннем послеродовом периоде. ВПХБ является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности плода и новорожденного [4]. Установлено, что внутрипеченочный холестаз беременных, сопровождающийся нарушением функций естественных систем детоксикации, гиперкоагуляцией, нарушением микроциркуляции, неблагоприятно сказывается на состоянии плода, что проявляется в виде хронической гипоксии, плацентарной недостаточности и гипотрофии [24]. Это приводит к нарушениям течения раннего неонатального периода.

Что касается развития осложнений в более поздние сроки в условиях данной патологии, то некоторые авторы отмечают зависимость между наличием в родословной матери заболеваний желчных путей и печени и состоянием здоровья ребенка. Дети, рожденные женщинами с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей, многие из которых сопровождаются явлениями механической желтухи, относятся к группе часто болеющих с различными иммунными нарушениями и должны находиться под пристальным диспансерным наблюдением участкового педиатра. У этих детей наблюдаются различные заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Таким детям присущ ряд симптомов, которые можно объединить в определенный симптомокомплекс – психоневрологические расстройства в виде отставания в умственном развитии, снижения слуха, отставания в физическом развитии – сниженные показатели массы тела и темпов роста. Степень этих поражений зависит от сроков возникновения, тяжести и продолжительности заболевания у матери [8, 10]. Кроме того, хронические заболевания печени матери обуславливают рождение потомства с нарушениями иммунитета и депрессией фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов [1].

Экспериментальные модели холестаза на лабораторных животных позволяют понять патофизиологические и молекулярные механизмы его развития и провести некоторые корреляции с холестазом у больных в клинической практике [23]. Воздействие холестаза матери на развитие органов у потомств, в том числе печени, а также в зависимости от того, в какие сроки беременности данное состояние возникает, практически не изучено, несмотря на важность затронутого вопроса. К настоящему времени данные факты привели к созданию отдельного направления исследований – женской гепатологии [23]. Предполагают наличие тканеспецифических связей между организмом матери и плода [3], которые возникают вследствие компенсаторно-приспособительных и дист-

рофических изменений в тканях печени при увеличении на нее нагрузки во время беременности.

В клинической практике отмечено, что холемическая и печеночная интоксикация оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему. Депрессивное влияние на ЦНС холестаза, а также и другие проявления холемии (гипотония, брадикардия, кожный зуд), связывают с действием на структуры головного мозга в основном повышенного содержания желчных кислот [9].

Исследование, целью которого явилось установление в эксперименте особенностей воздействия обтурационного холестаза матери, вызванного в период активного фетогенеза (17-е сутки), на течение беременности, плодовитость, жизнеспособность и физическое развитие потомства белых крыс, показало, что экспериментально вызванный подпеченочный обтурационный холестаз матери в период активного фетогенеза приводит к удлинению срока беременности, существенно не влияя на плодовитость животных. Родившееся в этих условиях потомство отличается сниженной массой тела, замедленным ее приростом в различные сроки постнатального онтогенеза, отставанием физического развития и значительно сниженной жизнеспособностью [19].

В желудке крысят, родившихся в условиях холестаза беременных, уменьшена толщина слизистой оболочки, длина собственных желез и плотность их расположения. В собственных железах не только уменьшен численный состав образующих их экзокриноцитов, но и изменен их качественный состав – число главных и париетальных экзокриноцитов, мукоцитов уменьшено, а щеечных, наоборот, увеличено [18, 25]. Также наблюдается снижение массы поджелудочной железы. Дольки железы и диаметр ацинусов уменьшены, в панкреатоцитах не всегда отчетливо выделяются зимогенная и гомогенная зоны, а плотность расположения в зимогенной зоне секреторной зернистости значительно уменьшена [20]. У крысят наблюдаются существенные структурные изменения в почках, которые наиболее выражены в проксимальных извитых канальцах нефронов. Масса яичников у этих же крысят проявляла тенденцию к уменьшению. В них установлено снижение в корковом веществе общего числа фолликулов, преимущественно за счет растущих и вторичных. Притом, последние отличались меньшими размерами, содержали более мелкие ооциты. Задерживалось образование блестящих оболочек в растущих фолликулах, во внутреннем слое реже встречались кровеносные капилляры, а число атретических фолликулов в яичниках опытных крысят значительно возрастало. Наряду с этим, у опытных крысят существенно задерживается развитие структур яйцеводов и матки [16, 17, 20, 25].

Литература

1. Брюхин, Г.В. Показатели физиологической зрелости потомства в условиях хронических холестагических поражений печени матери // Морфология. – 1995. – т.108. – №1. – с.35-38.
2. Вдовиченко, В.П. Фармакология и фармакотерапия / В.П.Вдовиченко. – Минск: Асбны Дах, 2006.
3. Верин, В.К. // Морфология. – 1993. – т.105, №10. – Вып.9. – с.59.
4. Внутрипеченочный холестаз беременных / А.В.Ключарева, Л.В.Вавилова // Здоровоохранение. – 2007. – №3. – с.72-73.
5. Внутрипеченочный холестаз беременных: научное издание / Н.Б.Ковалева, И.Х.Байрамова // Рос. ж. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – т.16. – №3. – с.36-39.
6. Гичев, Ю.П. О синдроме холестаза при беременности // Акушерство и гинекология. – 1989. – №5. – с.64-65.
7. Горшкова, З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных / Medicus Amicus. – №5. – 2005.

8. Дахно, А.Н. Физиологические и биохимические аспекты патологических процессов. – Смоленск. – 1990. – с.44-46.
9. Емельянчик, С.В. Изменения нервной системы при холестазах/С.В.Емельянчик, С.М.Зиматкин// Журнал ГрГМУ. – 2005. – №4. – с.40-42.
10. Желудочно-кишечные заболевания у детей раннего возраста / А.А. Андрушук [и др.]; под ред. А.А. Андрушук. – К.: Здоров'я. – 1984. – с.5-15.
11. Кизиюкевич, Л.С. Экстрапеченочный обтурационный холестаз матери и развитие потомства/Л.С.Кизиюкевич, Я.Р.Мацюк// Педиатрия. – 2002. – №3. – с.75-78.
12. Козырев, М.А. Заболевания печени и желчных путей: учеб. пособие/ М.А.Козырев. – Мн.: Бел.наука, 2002. – с.203-217.
13. Кушнарера, Н.С. Регуляция экскреторной функции печени крысы при холестазе: роль пролактина.: автореф. дис. ... канд. биол.наук: 03.00.13/ Н.С.Кушнарера. – Москва. – 2009. – 25с.
14. Кушнарера, Н.С. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины/Н.С.Кушнарера, О.В.Смирнова. – 2008. – т.146. – №11. – с.495-498.
15. Ларионова, Л.Г. Основные проблемы холестаза и пути его терапевтической коррекции.// Медицинские новости. – 1998. – №8. – с.12-16.
16. Мацюк, Я.Р. Морфофункциональные свойства яичников, яйцеводов, матки 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза./Я.Р.Мацюк, С.Я.Гудинович// Журнал ГрГМУ. – 2005. – №4. – с.46-49.
17. Мацюк, Я.Р. Неблагоприятные для матери и потомства последствия обтурационного холестаза./ Я.Р.Мацюк, С.Я.Гудинович// Акт.вопр. перинатологии: Матер. научно-практ. конф., посв.60-летию Гродн. обл. клин. род. дома. – Гродно, 2005. – с.93-97.
18. Мацюк, Я.Р. Структурные и цитохимические свойства эокриноцитов собственных желез желудка 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза беременных, экспериментально вызванного в период эмбриогенеза./Я.Р.Мацюк, А.А.Карчевский// Журнал ГрГМУ. – 2007. – №3. – с.37-41.
19. Михальчук, Е.Ч. Влияние обтурационного холестаза матери, вызванного в период фетогенеза, на течение беременности, плодотворность, физическое развитие потомства и его жизнеспособность/ Е.Ч.Михальчук, Я.Р.Мацюк// Журнал ГрГМУ. – 2007. – №2. – с.43-45.
20. Морфологические свойства органов пищеварительной и мочеполовой систем 45-суточных крысят, родившихся от самок с экспериментальным холестазом/ Я.Р.Мацюк [и др.]// Журнал ГрГМУ. – 2005. – №2. – с.31-35.
21. Недогада, В.В.К вопросу о синдроме внутрпеченочного холестаза у беременных/В.В.Недогада, З.С.Скворцова, В.В.Скворцов// Лечащий врач. – 2003.
22. Петухов, В.А. Желчекаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи/В.А.Петухов [и др.]// Анналы хирургии. – 1998. – №2. – с.14-20.
23. Радченко, В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билирной системы/В.Г.Радченко, А.В.Шабров, Е.Н.Зиновьев. – СПб. – М. – 2005.
24. Современные технологии в комплексном лечении внутрпеченочного холестаза беременных/ Николаева А.В. [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2009. – №6. – с.21-24.
25. Структурные особенности органов пищеварительной и мочеполовой систем 15-суточного потомства, родившегося в условиях холестаза/Я.Р.Мацюк [и др.]// Журнал ГрГМУ. – 2004. – №3. – с.22-25.
26. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении/ Кан В.К. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. – т.7. – №3. – с.25-30.
27. Шерлок, Ш.Заболевания печени и желчных путей /Ш.Шерлок, Дж.Дули; под ред. З.Г.Апроксиной, Н.А.Мухина. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.
28. Шехтман, М.М. Экстрагенитальная патология и беременность// Л.: Медицина. – 1987. – с.90-109.
29. Шехтман, М.М. Физиология и патология органов пищеварения у беременных/М.М.Шехтман, Г.Ф.Коротыко, С.Г.Бурков / / Ташкент: Медицина. – 1989. – с.112-126.
30. Al Shobaili, HA. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy/Al Shobaili et al.// Arch. Gynecol. Obstet. – 2010.
31. Britton, L. Cholestasis of pregnancy and intrauterin intestinal obstruction/L.Britton, H.Britton// J.Maternal. Fetal Med. – 1992. – Vol.1. – №6. – p.286-288.
32. Eisenburg, J. Cholestasis guiding symptom in liver disease. Pathogenesis and clinical pictures. – 2001. – p.8.
33. Favre, N. Importance of bile acids for intrahepatic cholestasis of pregnancy/N.Favre et al.// Gynecol. Obstet. Fertil. – 2010. – 38(4). – p.293-295.
34. Florkemeier, V. Cholestatic Liver Disease. – 2002. – p.54-57.
35. Kondrackiene, J. Liver diseases unique to pregnancy/J.Kondrackiene, L.Kupcinscas// Medicina (Kaunas). – 2008. – 44(5). – p.337-345.
36. Konikoff, F. Gallstones – approach to medical management/ / Med. Gen.Med. – 2003. – V.5. – №4. – p.8.
37. Leuschner, U. Cholestatic liver diseases – questions from medical practice. – 2000. – p.9-38.
38. Mackillop, L. Liver disease in pregnancy/L.Mackillop, C.Williamson// Postgrad. Med. J. – 2010. – 86(1013). – p.160-164.
39. Pathak, B. Cholestasis of pregnancy/B.Pathak, L.Sheibani, R.Lee// Obstet.Gynecol. Clin. North Am. – 2010. – 37(2). – p. 269-282.
40. Plaza F. Cholestasis intrahepatica del embarazo. Una enfermedad benigna/F.Plaza et al.// Rev. Esp. Enferm. Digest. – 1996. – Vol.88. – №11. – p.809-811.
41. Sinakos, E. Bile acid profiles in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is this the solution to the enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy?/E.Sinakos, K.Lindor// Am. J. Gastroenterol. – 2010. – 105(3). – p.596-598.
42. Sultana, R. Neonatal outcome in obstetric cholestasis at Ayub Teaching Hospital Abbottabad/R.Sultana et al.// J.Ayub Med.Coll.Abbottabad. – 2009. – 21(4). – p.76-78.
43. Turunen, K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis/K.Turunen et al.// Scand. J. Prim.Health Care. – 2010. – 28(2). – p.102-107.

Поступила 31.01.2011