

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ

АМБУЛАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЮ КИСЛОТОЮ. ЯКИЙ ШЛЯХ ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТУ ОБРАТИ?

Вступ. Визначення. Класифікація

Діабетична нейропатія — одне з найпоширеніших ускладнень цукрового діабету (ЦД), що діагностується у більшості пацієнтів (Tesfaye S. et al., 2010). **На нашу думку, ті або інші порушення діяльності нервової системи спостерігаються в кожного пацієнта з ЦД, тому коректніше трактувати ці зміни не як ускладнення, а як неврологічні прояви захворювання.**

Нейропатії, що розвиваються у хворих на ЦД, мають гетерогенний характер як за симптоматикою й локалізацією ураження нервової системи, так і за чинниками ризику й патофізіологічними механізмами розвитку окремих варіантів ураження. Визначення й критерії діагностики діабетичної нейропатії неодноразово переглядалися (Boulton A.J. et al., 2005; England J.D. et al., 2005). Раніше діабетична нейропатія визначалася як специфічне для ЦД ускладнення, що супроводжується клінічною симптоматикою або без такої, характеризується ураженням як периферичної, так і автономної нервової системи, при виключенні інших етіологічних причин (Boulton A.J. et al., 1998).

У спільному погоджувальному документі, прийнятому на 19-му щорічному засіданні наукової групи з діабетичної нейропатії Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (NEURODIAB) і на 8-му Міжнародному симпозиумі з діабетичної нейропатії в Торонто (2009 р.), запропоновано розділити визначення типової діабетичної сенсомоторної полінейропатії й атипової діабетичної полінейропатії.

Типова діабетична сенсорна полінейропатія зустрічається найчастіше у вигляді хронічної симетричної сенсомоторної полінейропатії з ураженням довгих нервових волокон. Вона розвивається на тлі хронічної гіперглікемії в поєднанні з патологічними метаболічними змінами (активація поліолового шляху, накопичення кінцевих продуктів глікування, оксидативний стрес, дисліпідемія) й основними чинниками серцево-судинного ризику. Зміни мікроциркуляторного русла типові й універсальні як для розвитку діабетичної ретинопатії й нефропатії, так і

для діабетичної полінейропатії. При цьому прослідковується чіткий зв'язок у перебігу й прогресуванні розвитку зазначених ускладнень. Основним чинником ризику вважають тривалість стану хронічної гіперглікемії. Нормалізація глікемії здебільшого призводить до стабілізації перебігу типової діабетичної сенсорної полінейропатії. При цьому автономна дисфункція й нейропатичний біль можуть виникнути на будь-якому етапі захворювання.

Зміни електрофізіологічних тестів, які здебільшого мають субклінічний характер, є основними об'єктивними критеріями діагностики вказаного стану. При цьому необхідно виключити інші можливі етіологічні причини виявленої полінейропатії.

До діагностичних критеріїв типової діабетичної сенсорної полінейропатії, які рекомендується використовувати для встановлення діагнозу в повсякденній клінічній практиці, належить наявність симптомів (відчуття зниження чутливості, позитивні неврологічні симптоми — оніміння, колючий біль, парестезії, печіння — в ділянці пальців стоп, на стопах, гомілкках) або ознак (дистальне симетричне зниження чутливості або явне послаблення чи відсутність рефлексів).

Для ймовірної діабетичної сенсорної полінейропатії характерна наявність двох або більше симптомів: зниження дистальної чутливості або явне послаблення чи відсутність рефлексів.

Наявність порушень провідності й симптомів і/або ознак нейропатії свідчить про підтверджену типовею діабетичну сенсорну полінейропатію.

У разі нормальних результатів дослідження нервової провідності доцільне проведення діагностичних маніпуляцій для виявлення атипової діабетичної полінейропатії.

При субклінічній діабетичній сенсорній полінейропатії симптомів та ознак нейропатії немає, але спостерігаються відхилення при проведенні електро-

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

нейроміографії. Поняття субклінічної діабетичної сенсорної полінейропатії використовується лише у клінічних дослідженнях.

Крім діагностики типової діабетичної сенсорної полінейропатії, важливим моментом є визначення її тяжкості. Для оцінки тяжкості нейропатії можуть використовуватися різні шкали, симптоми, що враховують і підсумовують симптоми й ознаки нейропатії, відхилення нейрофізіологічних тестів, шкали функціональної активності. Одним із найбільш вдалих підходів до визначення тяжкості перебігу діабетичної сенсорної полінейропатії є градація тяжкості, запропонована P.J. Dyck (1988).

Атипова діабетична полінейропатія відрізняється від типової діабетичної сенсорної полінейропатії як за патофізіологічними механізмами, так і за перебігом і клінічною маніфестацією. Цьому варіанту притаманний так званий інтеркурентний перебіг, розвиток і клінічні прояви спостерігаються незалежно від тривалості ЦД. Симптоматика може виникнути гостро або мати хронічний характер як із монофазним варіантом перебігу, так і з хвилеподібним. При цьому наявна больова симптоматика й автономна дисфункція.

Однозначних критеріїв діагностики й визначення тяжкості перебігу атипових форм діабетичної полінейропатії немає. Характерним випадком, у якому слід запідозрити атиповий варіант діабетичної полінейропатії, є наявність нейропатичної больової симптоматики і/або ознак автономної дисфункції в поєднанні з нормальними результатами оцінки нервової провідності. В основі атипової картини діабетичної полінейропатії лежить нейропатія тонких сенсорних волокон.

З метою діагностики ураження немієлінізованих нервових волокон малого калібру використовуються різні діагностичні тести та інструменти: кількісне сенсорне тестування температурної чутливості, біопсія нерва, шкіри, оцінка функції потових залоз, лазерна доплерівська флоуметрія, корнеальна конфокальна мікроскопія (Quattrini C. et al., 2007).

Діагноз атипової діабетичної полінейропатії з ураженням тонких сенсорних волокон може бути встановлений на підставі типової дистальної нейропатичної симптоматики і/або клінічних ознак ураження тонких сенсорних волокон. Імовірний діагноз атипової діабетичної полінейропатії полягає в наявності типової дистальної нейропатичної симптоматики, клінічних ознак ураження тонких сенсорних волокон при нормальній провідності по n.suralis. Повне підтвердження діагнозу атипової діабетичної полінейропатії передбачає наявність типової дистальної нейропатичної симптоматики, клінічні ознаки ураження тонких сенсорних волокон, нормальну провідність по n.suralis і позитивні результати біопсії шкіри гомілок (зниження інтраепідермальної щільності нервових волокон) і/або зміни при кількісному тестуванні температурної чутливості на стопах (Tesfaye S. et al., 2010).

Больова діабетична полінейропатія

Периферичний нейропатичний біль у хворих на ЦД виникає внаслідок патологічних змін у периферичній соматосенсорній нервовій системі (Treede R.D. et al., 2008). За різними даними, до 25 % пацієнтів із ЦД страждають від нейропатичного болю, що розвивається на тлі діабетичної полінейропатії. У клінічній практиці діагноз больової діабетичної полінейропатії ґрунтується виключно на детальному описі скарг пацієнтів. Вираженість клінічної симптоматики може бути оцінена з використанням низки опитувальників і шкал (Stussli G. et al., 2004). Перед початком симптоматичної терапії необхідно виключити інші причини больової нейропатії (онкологічні захворювання, алкогольна нейропатія, постгерпетична і ВІЛ-асоційована нейропатія, нейропатії на тлі хіміотерапії). Також слід врахувати можливі протипоказання й оцінити проведення супутньої терапії на предмет можливих лікарських взаємодій.

Серед хворих із діабетичною нейропатією істотно переважають чоловіки, що прийнято пов'язувати з чинником зловживання алкоголем. Проблема поєднання алкогольного й діабетичного ураження нервової системи досить актуальна, оскільки вживання спиртних напоїв викликає у хворого на ЦД тимчасове поліпшення самопочуття внаслідок розвитку транзиторної гіперінсулінемії, що нерідко стає причиною регулярної алкоголізації, а згодом — досить швидкого розвитку клінічної картини хронічного алкоголізму (Неретин В.Я. та ін., 1996).

Сучасні підходи до лікування з використанням альфа-ліпоєвої кислоти

Вдосконалення діагностики й лікування діабетичної нейропатії залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. Надії, що покладалися в минулі роки на суворий контроль глікемії як єдиний метод профілактики діабетичної нейропатії, повністю себе не виправдали.

Діагностика й лікування діабетичної полінейропатії все ще залишаються недооціненими в лікарській практиці. Щоб запобігти необоротним структурним ураженням через запізнілий початок лікування, слід здійснювати ранню діагностику.

Фармакотерапія больової діабетичної полінейропатії практично повністю представлена засобами симптоматичної терапії, що здатні усунути клінічну симптоматику, але не впливають на патогенез і перебіг процесу.

Лише альфа-ліпоєва кислота залишається єдиним засобом патогенетичної терапії з підтвердженою ефективністю в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях і в метааналізі (рівень рекомендацій А) (Tesfaye S. et al., 2010). Терапія альфа-ліпоєвою кислотою сприяє не лише регресу клінічної симптоматики, але й покращує об'єктивні показники функції периферичної нервової системи.

При терапії діабетичної полінейропатії використовуються різні схеми і режими призначення альфа-ліпоєвої кислоти. Ще в 1996 році дослідження С. Rosak et al. довело, що максимальна пікова концентрація альфа-ліпоєвої кислоти досягається саме при одноразовому пероральному прийомі препарату (600 мг 1 раз на добу), а не при 2–3-разовому (по 200 мг тричі на добу) його введенні. У реальній клінічній практиці в більшості випадків пероральна добова доза альфа-ліпоєвої кислоти становить 600 мг при добрій переносимості препаратів. Однак у частини пацієнтів відзначаються різні небажані явища, які утруднюють дотримання зазначеної схеми лікування (печія, нудота). Частіше небажані явища спостерігаються при одноразовому прийомі великих доз альфа-ліпоєвої кислоти. У подібній ситуації для поліпшення переносимості альфа-ліпоєвої кислоти добову дозу препарату рекомендується поділити на 2–3 прийоми (Храмилин В.Н. та ін., 2010).

Слід підкреслити, що очікуваний терапевтичний ефект альфа-ліпоєвої кислоти на рівні нервової тканини визначається ступенем її накопичення саме в нерві, що, у свою чергу, залежить не лише від разової дози препарату і шляху його введення, але й від тривалості терапії (Bastyr E.J. et al., 2005).

Загалом у клінічній практиці широко використовуються різні режими перорального прийому альфа-ліпоєвої кислоти, ефективність яких повністю не вивчена.

В.Н. Храмылин та співавт. (2010) вивчали клінічну ефективність і безпеку різних режимів терапії больової форми діабетичної периферичної полінейропатії препаратом альфа-ліпоєвої кислоти Берлітрон® 300. У процесі проспективного відкритого рандомізованого порівняльного клінічного дослідження також здійснювався аналіз чотирьох паралельних груп пацієнтів, які відповідають і не відповідають на лікування альфа-ліпоєвою кислотою, вивчалася частота і причини рецидивів больової симптоматики, а також оцінка ефективності терапії залежно від ступеня компенсації ЦД.

Під спостереженням перебував 121 хворий (із ЦД 1-го типу — 15 і з ЦД 2-го типу — 106) віком від 18 до 80 років із встановленим діагнозом діабетичної полінейропатії (із давністю понад 6 місяців) і тривалістю больової симптоматики понад 3 місяці. Критерії включення пацієнтів: біль за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) > 40 мм, показник TSS > 7,5 бала, NIS LL > 2 і рівень HbA1c < 12 %. Основні критерії виключення: гострі серцево-судинні ускладнення впродовж останніх трьох місяців, тяжкі супутні соматичні захворювання, синдром діабетичної стопи, HbA1c > 12 %, хронічна ниркова недостатність, наявність в анамнезі клінічно значущого активного захворювання печінки або підвищення рівня АЛТ/АСТ (більше ніж втричі від верхнього референсного показника), прийом певних препаратів упродовж одного місяця до скринінгу (ангіопротектори, антиоксиданти, антидепресанти, трамадол, інші засоби для

лікування нейропатического болю), зловживання алкоголем, вагітність і лактація.

Хворим першої групи призначали прийом альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг один раз на добу; хворим другої групи — у дозі 600 мг препарату на добу, але у два прийоми по 300 мг; хворі третьої групи отримували препарат у дозі 900 мг один раз на добу; хворим четвертої групи призначали альфа-ліпоєву кислоту в дозі 900 мг на добу, але в три прийоми. Хворі спостерігалися впродовж трьох місяців, а основною кінцевою точкою дослідження було зниження TSS на 50 % і більше від початкового значення до 12-го тижня лікування. За досягнення кінцевої точки пацієнти розглядалися як такі, які добре відповідають на лікування, і залишалися під спостереженням ще впродовж року з контрольними візитами через 3 і 6 місяців.

Початково за основними порівнювальними параметрами (рівень HbA1c, показники TSS, ВАШ, NTSS-6, NTSS-9, NIS LL і NIS LL — сенсорна функція) досліджувані групи хворих були ідентичними.

У процесі дослідження автори дійшли висновку, що прийом альфа-ліпоєвої кислоти більшою чи меншою мірою сприяв поліпшенню оцінюваних показників у всіх групах порівняння. Зокрема, позитивна динаміка в показниках TSS, ВАШ, NIS LL і NIS LL — сенсорна функція не мала вірогідних міжгрупових відмінностей, що свідчить про приблизно однакову клінічну ефективність різних режимів призначення альфа-ліпоєвої кислоти. Однак при оцінці динаміки NTSS-6 і NTSS-9 було виявлено вірогідну перевагу триразового прийому альфа-ліпоєвої кислоти в добовій дозі 900 мг (300 мг тричі на добу) порівняно з дозою 600 мг/добу, що приймалася одноразово або по 300 мг двічі на день. NTSS-6 і NTSS-9 розглядаються як розширені аналоги шкали TSS і здебільшого використовуються в клінічних дослідженнях хворих на діабетичну полінейропатію. Показник NTSS-9 дає змогу оцінити такі симптоми як стріляючий і ниючий біль, алодинія, статична гіпералгезія, оніміння, мерзлякуватість і судоми. Показник NTSS-6 оцінює лише деякі з вищезазначених ознак. Мерзлякуватість і судоми в цьому показнику не враховуються, а з алодинії або гіпералгезії береться до уваги лише один наявний (Бреговский В.Б. та ін., 2005). Динаміка NTSS-6 на тлі прийому 300 мг препарату тричі на добу не перевищувала аналогічний показник при одноразовому прийомі 900 мг. Аналогічні результати виявлені і для показника NTSS-9, динаміка змін якого у хворих, які приймали альфа-ліпоєву кислоту в дозі 900 мг/добу одноразово або по 300 мг тричі на добу, була невірогідною. Отримані авторами результати свідчать про збереження ефективності альфа-ліпоєвої кислоти при зменшенні одноразової дози препарату з метою запобігання розвитку несприятливих явищ.

В аналізованому дослідженні для оцінки причин ефективності терапії альфа-ліпоєвою кислотою та відсутності успіху був проведений аналіз груп паці-

ентів, які досягнули кінцевої точки ($n = 86$) і не відповідали на лікування ($n = 29$). Авторами виявлена помірна кореляція між рівнем HbA1c, показниками шкал NIS LL і NIS LL — сенсорна функція і частотою відповіді на терапію альфа-ліпоевою кислотою. Загалом підтвердилися дані, що ефективність використання альфа-ліпоевої кислоти є значно вищою у хворих на суб- ($\text{HbA1c} < 8\%$) і компенсований ЦД при помірних сенсорних порушеннях (збереженій тактильній чутливості). **Тому ці чинники можна розглядати як предиктори ефективної терапії препаратами альфа-ліпоевої кислоти, що обов'язково слід враховувати в повсякденній клінічній практиці.**

Наявність виражених сенсорних порушень при декомпенсації ЦД остаточно з'ясована і не підлягає сумніву. Однак у нещодавно проведених дослідженнях встановлено наявність вірогідно більш виражених сенсорних порушень як у групі декомпенсованих ($\text{HbA1c} > 8\%$), так і компенсованих ($\text{HbA1c} < 7\%$) хворих. Можна підтримати думку В.Н. Храмилина та співавт., що причиною таких порушень у групі хворих із рівнем $\text{HbA1c} < 7\%$ є варіабельність глікемії, можливі епізоди зниження рівня глюкози крові, у тому числі з тяжкими гіпоглікеміями, з подальшим негативним впливом на функціональний стан периферичної нервової системи. Відомо, що показник HbA1c є надійним показником, що відображує ступінь і тривалість гіперглікемії за попередні три місяці життя хворого й дозволяє оцінити глікемію впродовж цього періоду часу. У той же час його не слід розглядати як абсолютний стандарт при оцінці істинного стану вуглеводного обміну, адже HbA1c далеко не завжди може показати іноді фатальні для хворого явища.

Завершуючи аналіз дослідження В.Н. Храмилина та співавт., звертаємо увагу на відсутність невідомих до цього часу побічних ефектів на тлі прийому альфа-ліпоевої кислоти. Загалом у процесі дослідження було зареєстровано 22 епізоди диспептичних розладів. Максимальна кількість небажаних явищ спостерігалася в групі хворих, які отримували альфа-ліпоеву кислоту в дозі 900 мг одноразово. Вірогідні відмінності при цьому були виявлені лише порівняно з групою найбільш ощадливого призначення препарату — по 300 мг двічі на добу. Автори дійшли висновку, що різні режими призначення альфа-ліпоевої кислоти (600 мг 1 раз на добу, 300 мг двічі на добу, 900 мг 1 раз на добу, 300 мг тричі на добу) при лікуванні больової форми діабетичної полінейропатії за показниками TSS, ВАШ, NIS LL і NIS LL — сенсорна функція однаково ефективні.

Слід відзначити, що позитивний терапевтичний ефект перорального прийому альфа-ліпоевої кислоти в дозі 1800 мг/добу на перебіг діабетичної полінейропатії відзначений у дослідженні ORPIL за відсутності вірогідного ефекту при лікуванні препаратом у дозі 600 мг (Ruhna K.-J. et al., 1999)

У той же час у дослідженні, проведеному на базі відділення діабетичної стопи Московського

міського ендокринологічного диспансеру, продемонстрована ефективність прийому альфа-ліпоевої кислоти як у високому дозуванні препарату (1800 мг) упродовж короткого періоду (4 тижні), так і в дозі 600 мг тривалий час (3 місяці) (Комелягіна Е.Ю. і співавт., 2006).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні The SYDNEY 2 trial (Ziegler D. et al., 2006) був задіяний 181 пацієнт із ЦД. Курс лікування включав пероральний прийом один раз на добу 600, 1200 і 1800 мг альфа-ліпоевої кислоти чи плацебо впродовж 5 тижнів. У результаті встановлено, що пероральний прийом альфа-ліпоевої кислоти поліпшує перебіг діабетичної полінейропатії. При цьому автори встановили оптимальну терапевтичну дозу — 600 мг один раз на добу.

За умов реальної клінічної практики при виражених симптомах діабетичної полінейропатії препарати альфа-ліпоевої кислоти призначають внутрішньовенно в дозі 600 мг щоденно впродовж 10–20 днів. Після цього хворого переводять на пероральний прийом в аналогічній добовій дозі протягом 2–3 місяців.

За відсутності больового синдрому і для профілактики розвитку нейропатії у хворих на ЦД препарати альфа-ліпоевої кислоти можна призначати перорально в добовій дозі 600 мг принаймні протягом одного-двох місяців 2–3 рази на рік.

Отже, на сьогодні накопичена велика кількість експериментальних і клінічних даних про патогенез, клініку і перебіг діабетичної полінейропатії. Гетерогенний характер захворювання визначає необхідність детальнішого вивчення різних форм ураження периферичної нервової системи при ЦД із метою розробки чітких критеріїв діагностики, здійснення профілактичних заходів і лікування окремих форм ураження. При цьому провідне місце в лікуванні діабетичної нейропатії належить альфа-ліпоевій кислоті. Доцільно призначати препарати альфа-ліпоевої кислоти вже на субклінічній стадії нейропатії. Вибір шляху введення препарату залишається за лікуючим лікарем залежно від стадії розвитку неврологічних уражень.

Список літератури

1. Бреговский В.Б., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой // Терапевт. архив. — 2005. — № 10. — С. 15–19.
2. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Мыскина Н.А., Анциферов М.Б. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии // Фарматека. — 2006. — 17. — 89–94.
3. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии // Сахарный диабет. — 2010. — № 2. — С. 3–7.

4. Ametov A., Barinov A., O'Brien P. et al. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial* // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 770-776.
5. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain* // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — 13. — 1153-69.
6. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. *American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association* // *Diabetes Care*. — 2005. — 28. — 956-962.
7. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J. et al. *Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes* // *Diabetes Care*. — 2006. — 29. — 2282-2288.
8. *Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society* // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2010. — 15. — 79-92.
9. Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. *Diabetic Neuropathies. In Peripheral Neuropathy. — 4th ed. / Ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. — Philadelphia: Elsevier, 2005. — P. 1951-1992.*
10. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)* // *Free Radic. Res.* — 1999. — Vol. 31. — P. 171-179.
11. Tesfaye S. et al. *Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments* // *Diabetes Care*. — 2010. — 33. — 2285-2293.
12. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al. *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes* // *Neurology*. — 2008. — 70. — 1630-1635.
13. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. *Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study)* // *Diabetologia*. — 1995. — 38. — 1425-33.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic A in Diabetic neuropathy* // *Diabetes Care*. — 1999 Aug. — 22(8). — 1296-301.

Отримано 27.09.13 □