

Клинические проявления и подходы к терапии диабетической нейропатии

Б.Н. Маньковский

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. В обзорной статье представлены клинические проявления и подходы к терапии диабетической нейропатии. Клинические проявления диабетической нейропатии весьма многообразны, и болевой синдром не всегда отмечается. Отсутствие болей отнюдь не означает более благоприятное течение нейропатии, поскольку даже при отсутствии каких-либо жалоб у больных может отмечаться выраженный нейропатический дефицит, в свою очередь предрасполагающий к развитию синдрома диабетической стопы, сустава Шарко (остеоартропатии) и к повышению смертности таких пациентов.

Диабетическая полинейропатия является не только самым частым осложнением сахарного диабета, но и представляет большие сложности в плане ее диагностики и лечения. При выборе методов терапии больных с диабетической полинейропатией следует учитывать имеющиеся данные крупных клинических исследований и отдавать предпочтение препаратам, воздействующим на патогенез развития этого осложнения сахарного диабета.

Ключевые слова: клиника, терапия, диабетическая нейропатия.

Поражение нервной системы (диабетическая нейропатия) — самое часто встречающееся осложнение сахарного диабета, отмечающееся у половины пациентов, страдающих как диабетом 1-го, так и 2-го типов. Диабетическая нейропатия характеризуется прогрессирующей потерей нервных волокон и поражает соматический и вегетативный отделы периферической нервной системы. У 15-20% пациентов, страдающих сахарным диабетом, отмечается болевая форма диабетической нейропатии [1, 2]. Клинические проявления диабетической нейропатии весьма многообразны, и болевой синдром не всегда отмечается. Вместе с тем отсутствие болей отнюдь не означает более благоприятное течение нейропатии, поскольку даже при отсутствии каких-либо жалоб у больных может отмечаться выраженный нейропатический дефицит, в свою очередь предрасполагающий к развитию синдрома диабетической стопы, сустава Шарко (остеоартропатии) и к повышению смертности таких пациентов.

Согласно общепринятым классификациям Thomas [3], Boulton [4], диабетические нейропатии разделяются на генерализованные

и фокальные/мультифокальные (монойропатии). Наиболее часто встречающейся, типичной формой генерализованной диабетической нейропатии является хроническая симметричная дистальная сенсорно-моторная полинейропатия (часто называемая в клинической практике как диабетическая полинейропатия). Обычно диабетическая полинейропатия развивается на фоне и в результате длительно существующей гипергликемии, декомпенсации сахарного диабета. В свою очередь, хроническая гипергликемия «запускает» целый ряд патогенетических механизмов, приводящих к формированию функциональных и структурных поражений нервного волокна, таких как активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в нервной оболочке осмотически активного сорбитола, накопление продуктов неэнзиматического гликозилирования, нарушения липидного обмена и др. [5-7]. Показано, что у больных с диабетической полинейропатией имеется поражение микрососудов нервов, схожее с такими типичными микроангиопатиями, как диабетические ретинопатия и нефропатия [8]. Частое сочетанное развитие диабетической

© Б.Н. Маньковский

полинейропатии и ретино- и нефропатии позволяет говорить об этой форме нейропатии как о типичном микрососудистом осложнении сахарного диабета. В крупном эпидемиологическом исследовании Eugodiab, проведенном во многих европейских странах, было выявлено, что факторами риска развития диабетической полинейропатии, наряду с гипергликемией и длительностью течения сахарного диабета, являются также «классические» кардиоваскулярные факторы — артериальная гипертензия, повышение содержания триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности в плазме крови, курение, повышенный индекс массы тела [6]. Следует подчеркнуть, что в формировании диабетической полинейропатии, согласно современным представлениям, ведущую роль играет гипергликемия, сохраняющаяся в течение длительного периода времени. С течением времени у больных с диабетической полинейропатией могут развиваться выраженная нейропатическая боль и автономная (вегетативная) дисфункция.

Атипичная генерализованная диабетическая нейропатия отличается от типичной формы по многим признакам — началу (часто острое), течению, манифестации, взаимосвязи с поражением сосудов других бассейнов и механизмами развития. Вместе с тем более 90% случаев полинейропатий у больных сахарным диабетом представляют собой именно типичную диабетическую полинейропатию.

В 2009 г. на специально организованном в г. Торонто (Канада) совещании экспертов в области диабетической нейропатии было принято новое определение диабетической полинейропатии, согласно которому — это «симметричная, сенсорно-моторная, дистальная полинейропатия, обусловленная метаболическими и микрососудистыми нарушениями в результате воздействия хронической гипергликемии и кардиоваскулярных факторов риска» [9].

Диабетическая полинейропатия обычно развивается постепенно с нарастанием клинической симптоматики и характеризуется появлением сенсорных (чувствительных) нарушений вначале в области больших пальцев ног с последующим вовлечением в процесс более проксимальных отделов стоп и ног, то есть формируется поражение по типу «носков». В достаточно далеко зашедших случа-

ях на фоне выраженного поражения нижних конечностей в патологический процесс могут вовлекаться и верхние конечности с первичным поражением пальцев рук и дальнейшим прогрессированием на более проксимальные отделы рук. Дальнейшее прогрессирование диабетической полинейропатии может приводить к развитию моторных (двигательных) нарушений, таких как потеря мелких мышц рук, слабость нижних конечностей. Нарастающий нейропатический дефицит и выраженное снижение чувствительности приводят к развитию язвы стопы, которая в ряде случаев может быть первичной манифестацией диабетической полинейропатии.

У половины пациентов с диабетической полинейропатией отмечаются так называемые «позитивные» симптомы в виде характерных жалоб на жгучую, пекущую, стреляющую боль, парестезии, появления необычных ощущений — отечности ног, чувство холода в ногах (при этом при объективном осмотре эти жалобы не соответствуют данным обследования), чувство онемения ног, гиперстезии, аллодинии (появление болевых ощущений при предъявлении неболевого раздражителя). Характерным признаком диабетической полинейропатии является усиление болевого синдрома в ночное время и вызванное этим расстройство сна.

Кроме «позитивных» симптомов, при диабетической полинейропатии часто отмечаются так называемые «негативные» симптомы, на которые пациент обычно активно не жалуется. К таким симптомам относятся снижение болевой (гипо- и аналгезия), тактильной (гипо- и анестезия), вибрационной, температурной, прессорной чувствительности, снижение (вплоть до выпадения) рефлексов. Эти «негативные» симптомы формируют нейропатический дефицит, прогрессирование которого и лежит в основе резкого возрастания риска развития язвенно-некротического поражения нижних конечностей, то есть синдрома «диабетической стопы».

Снижение скорости проведения импульса по нервному волокну обычно является первым проявлением развивающейся диабетической полинейропатии, часто субклинической, то есть без характерных симптомов и признаков этого осложнения. Вместе с тем в реальной клинической практике электрофизиологическое обследование пациентов

с сахарным диабетом проводится весьма редко, и диагноз диабетической полинейропатии обычно устанавливается на основании клинических данных.

На совещании в Торонто были предложены новые подходы к диагностике диабетической полинейропатии. Согласно этим предложениям, диагноз диабетической полинейропатии может быть следующим: «возможная» диабетическая полинейропатия — при наличии у больного симптомов или объективных проявлений этого осложнения; «вероятная» — при наличии симптомов и объективных проявлений; «подтвержденная» — при наличии симптомов или объективных проявлений и снижения скорости проведения нервного импульса при электрофизиологическом обследовании и «субклиническая» форма — при отсутствии субъективных и объективных проявлений, но при наличии электрофизиологических нарушений [9].

Таким образом, нельзя ставить диагноз «подтвержденной» диабетической полинейропатии без проведения электрофизиологического обследования больного. Вместе с тем эксперты, разработавшие приведенные диагностические подходы, подчеркивают, что диагнозы «подтвержденной» и «субклинической» диабетической полинейропатии в настоящее время в основном используются в научных исследованиях.

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости диабетической полинейропатии, значительное снижение качества жизни пациентов с сахарным диабетом при развитии у них этого осложнения, опасность так называемых «третичных» осложнений (синдром диабетической стопы, сустав Шарко), разработка эффективных методов профилактики и лечения диабетической полинейропатии представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной диабетологии.

Естественно, учитывая ключевую патогенетическую роль гипергликемии в формировании микрососудистых осложнений сахарного диабета и полинейропатии, следует подчеркнуть важность достижения и поддержания компенсации диабета, целевых значений уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина для предупреждения развития диабетической полинейропатии. Действительно, в классическом исследовании DCCT, включавшем более 1400 больных сахарным

диабетом 1-го типа, было показано, что интенсивная инсулинотерапия приводила к снижению риска развития диабетической полинейропатии на 60% по сравнению с группой лиц, получавших стандартную инсулинотерапию [10]. При этом этот протективный эффект лучшего гликемического контроля сохранялся в течение многих лет после окончания рандомизированного исследования — в последующем эпидемиологическом исследовании EDIC было выявлено, что через 13-14 лет после окончания DCCT у больных, которые исходно получали интенсивную инсулинотерапию, отмечалась значительно меньшая частота диабетической полинейропатии по сравнению со сравнимой группой [11].

Вместе с тем в настоящее время не получено убедительных данных о возможности снижения риска развития диабетической полинейропатии только за счет лучшего контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа [12]. Возможно, отсутствие таких результатов объясняется тем фактом, что ни в одном из недавно завершенных крупных интервенционных исследований, в которых изучалась эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не ставилась цель провести детальное изучение воздействия такой терапии на риск развития именно полинейропатии.

С другой стороны, в настоящее время практически не имеется данных о том, что интенсификация сахароснижающей терапии способна улучшить течение уже имеющейся у пациентов диабетической полинейропатии.

Таким образом, несмотря на то, что достижение целевых значений гликемии является обязательным условием успешного лечения больных, страдающих сахарным диабетом, для эффективного лечения больных с диабетической полинейропатией следует применять и другие лечебные подходы.

В лечении больных с диабетической полинейропатией обычно разделяют 2 направления — патогенетическая и симптоматическая терапия. Патогенетическое лечение направлено на коррекцию факторов патогенеза диабетической полинейропатии, способно замедлить или даже остановить дальнейшее развитие полинейропатии, то есть оказывает так называемое «болезнь-модифицирующее» воздействие. Патогенетическая терапия потенциально способна повлиять на выражен-

ность как нейропатического дефицита, так и симптомов полинейропатии. Симптоматическое лечение воздействует преимущественно на болевой синдром и не оказывает воздействия на патогенетические звенья развития полинейропатии, не модифицирует течение этого осложнения диабета и не корригирует имеющийся нейропатический дефицит. Вместе с тем следует отметить, что болевой синдром не развивается без наличия поражения нерва (хотя выраженность болевого синдрома и неврологического дефицита не всегда коррелируют между собой), поэтому при необходимости назначения противоболевого симптоматического лечения патогенетическая терапия тоже является оправданной. С другой стороны, ряд препаратов, обладающих патогенетическим действием, способны в некоторой степени уменьшить и выраженность болевого синдрома.

В недавнем обзоре методов лечения диабетической полинейропатии Varkonyi et al. [13] предложили общую характеристику и показания к применению патогенетических и симптоматических препаратов для лечения диабетической полинейропатии (табл.).

В настоящее время не существует какого-либо одного препарата или группы препаратов симптоматического действия, которые могли бы оказать выраженный противоболевой эффект у большинства больных с диабетической полинейропатией. Реалистичной целью симптоматической терапии считается уменьшение выраженности болевого синдрома на 50% от исходной. Поскольку такая эффективность не достигается у каждого пациента с диабетической полинейропатией, достаточно часто требуется замена одного препарата на другой.

Таблица Патогенетическая и симптоматическая терапия при различных проявлениях диабетической полинейропатии (по Varkonyi et al. [13] с модификациями)

Показание	Лечение
Нейропатический дефицит (снижение чувствительности, снижение/выпадение рефлексов), отсутствие клинических проявлений диабетической полинейропатии	Патогенетическое лечение
Болевая полинейропатия, наличие и выраженность нейропатического дефицита не могут быть определены обычными клиническими методами (в основном нейропатия мелких нервных волокон)	Патогенетическое лечение + Симптоматическое лечение
Одновременное наличие у больного нейропатического дефицита и болевого нейропатии	Патогенетическое лечение + Симптоматическое лечение

Кроме этого, каждый из используемых в настоящее время симптоматических препаратов имеет целый ряд побочных эффектов. Поэтому подбор симптоматических препаратов должен производиться индивидуально с учетом особенностей каждого пациента и возможности развития побочных эффектов назначаемых препаратов.

На совещании экспертов по диабетической полинейропатии в Торонто был предложен достаточно простой и удобный для применения в клинической практике алгоритм симптоматической противоболевой терапии у пациентов с диабетической полинейропатией. Так, согласно этому алгоритму, вначале следует оценить наличие у больного сопутствующих заболеваний и риск побочных действий назначаемых симптоматических препаратов. Рекомендуются препаратами первого ряда для симптоматического лечения предлагаются следующие: антидепрессанты (трициклические или дулоксетин) или антиконвульсанты (габапентин или прегабалин) [2]. Для всех этих препаратов имеется убедительная доказательная база их эффективности (уровень доказательности А) и четкое понимание дальнейших действий при отсутствии эффекта от назначенной начальной дозы. В случае неэффективности назначенных препаратов и с учетом противопоказаний производится замена — антидепрессанты на антиконвульсанты, и наоборот. При резистентном болевом синдроме следует рассмотреть возможность назначения опиоидов, хотя их назначение крайне затруднительно в связи с регуляторными ограничениями.

Обычно симптоматические препараты назначаются в следующих дозировках:

Габапентин — 900-3600 мг в день с обязательной постепенной титрацией дозы (обычно по 300 мг в день) и распределением суточной дозы на 3 приема;

Прегабалин — 300-600 мг в день без необходимости титрации дозы;

Дулоксетин — 60-120 мг в день без необходимости титрации дозы.

Естественно, наиболее перспективными препаратами в лечении диабетической полинейропатии представляются средства, воздействующие на патогенез полинейропатии. Следует отметить, что, к сожалению, целый ряд лекарственных препаратов, которые оказывали выраженное положительное воздей-

ствие на патогенез и течение диабетической полинейропатии в эксперименте, не показали своей эффективности при их назначении в клинических исследованиях у больных с диабетической полинейропатией (блокаторы альдозоредуктазы, факторы роста нервов, ингибиторы РКСbeta и ряд других). Вместе с тем в настоящее время в терапевтическом арсенале врачей имеется ряд препаратов патогенетического действия, эффективность которых подтверждена в крупных многоцентровых клинических исследованиях.

В качестве средств патогенетической терапии диабетической полинейропатии используются 3 препарата: альфа-липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин.

Альфа-липоевая кислота, механизм действия которой заключается в блокировании оксидативного стресса, используется для лечения больных с диабетической полинейропатией более 40 лет. В метаанализе данных исследований, включавших 1258 больных с диабетической полинейропатией, получавших внутривенные инфузии альфа-липоевой кислоты в течение 3 недель, было показано существенное уменьшение выраженности симптомов диабетической полинейропатии и нейропатического дефицита в результате проведенного лечения [14]. В недавнем Кохрейновском анализе также была подтверждена эффективность альфа-липоевой кислоты в качестве патогенетического лечения диабетической полинейропатии [15]. Принимая во внимание возможность модифицирующего воздействия альфа-липоевой кислоты на течение диабетической полинейропатии, большой интерес представляют результаты самого длительного исследования в области диабетической полинейропатии — NATHAN-1, в которое были включены 460 больных с полинейропатией легкой и умеренной выраженности, получавших терапию альфа-липоевой кислотой или плацебо в течение 4 лет. Лечение хорошо переносилось пациентами, и у них не отмечались выраженные побочные эффекты. Хотя в этом исследовании не было отмечено статистически достоверного влияния на первичную конечную точку (совокупность ряда проявлений полинейропатии и электрофизиологических характеристик), было выявлено достоверное замедление прогрессирования нейропатического дефицита под влиянием терапии альфа-липоевой кислотой [16].

Принимая во внимание данные клинических исследований и многолетний опыт использования альфа-липоевой кислоты, рекомендуются следующие дозы и схемы назначения препарата для лечения диабетической полинейропатии. При выраженной диабетической полинейропатии рекомендовано начинать лечение с введения препарата внутривенно в дозе 600 мг однократно в сутки в течение 5-15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг в день в течение 2-3 месяцев с повторными курсами терапии при необходимости. При выраженной диабетической полинейропатии и невозможности начального внутривенного введения препарата возможен пероральный прием в большей дозе — по 600 мг 2-3 раза в день. Альфа-липоевая кислота принимается за 30-60 минут до или через 120 минут после приема пищи.

Бенфотиамин — жирорастворимый дериват витамина тиамин также используется в качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Механизм действия данного препарата заключается в блокировании 3 основных биохимических путей, активируемых в результате хронической гипергликемии, и предотвращении тем самым гипергликемического повреждения органов-мишеней. В ряде относительно коротких клинических исследований было показано дозозависимое положительное воздействие бенфотиамина на проявления диабетической полинейропатии [17]. Препарат назначается в дозе 150-600 мг в сутки в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами патогенетического и симптоматического действия.

К патогенетическим препаратам для лечения диабетической полинейропатии в последние годы относится и актовегин. В крупном многоцентровом клиническом исследовании, включавшем 567 больных с диабетической полинейропатией, разделенных на 2 группы — получавших актовегин (вначале парентерально в дозе 2000 мг в сутки в течение 20 дней, затем по 600 мг 3 раза в день в течение 140 дней) или плацебо, было показано, что актовегин приводил к статистически достоверному уменьшению показателя TSS (общий симптоматический счет) и порога вибрационной чувствительности, что являлось первичными конечными точками исследования [18].

Возникает вопрос о целесообразности профилактического применения препаратов патогенетического действия для предупреждения развития полинейропатии у больных сахарным диабетом. Хотя теоретически такое предположение выглядит обоснованным, в настоящее время нет данных, которые бы подтверждали возможность профилактического назначения препаратов. Кроме этого, мы не можем предсказать, у кого из пациентов с диабетом разовьется полинейропатия и кто, соответственно, нуждается в проведении длительного профилактического лечения. Поэтому в настоящее время основными подходами к профилактике диабетической полинейропатии, равно как и других осложнений сахарного диабета, являются поддержание нормогликемии и коррекция кардиоваскулярных факторов риска.

Таким образом, диабетическая полинейропатия является не только самым частым осложнением сахарного диабета, но и представляет большие сложности в плане ее диагностики и лечения. При выборе методов терапии больных с диабетической полинейропатией следует учитывать имеющиеся данные крупных клинических исследований и отдавать предпочтение препаратам, воздействующим на патогенез развития этого осложнения сахарного диабета.

Список использованной литературы

1. Boulton A.J.M., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies // *Diabetes Care.* — 2004. — 27. — P. 1458-1486
2. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dickenson A.H. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy // *Diabetes Care.* — 2013. — 36. — P. 2456-2465.
3. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46 (Suppl. 2). — S54-S57.
4. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — P. 956-962.
5. Dyck P.J., Davies J.L., Wilson D.M., Service F.J., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort // *Diabetes Care.* — 1999. — 22. — P. 1479-1486.
6. Tesfaye S., Chaturvedi N., Eaton S.E., Ward J.D., Manes C., Ionescu-Tirgoviste C., Witte D.R., Fuller J.H., EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — 352. — P. 341-350.
7. Dyck P.J., Davies J.L., Clark V.M., Litchy W.J., Dyck P.J., Klein C.J., Rizza R.A., Pach J.M., Klein R., Larson T.S., Melton L.J. 3rd, O'Brien P.C. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes // *Diabetes Care.* — 2006. — 29. — P. 2282-2288.
8. Giannini C., Dyck P.J. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus // *Ann. Neurol.* — 1994. — 36. — P. 408-415.
9. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — P. 2285-2293.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — P. 977-86.
11. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R., Feldman E.L., Martin C.L., Cleary P.A., Waberski B.H., Lachin J.M. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — P. 1090-1096.
12. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., Lafont S., Bergeonneau C., Kassai B., Erpeldinger S., Wright J.M., Gueyffier F., Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2011. — 343. — d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
13. Várkonyi T., Putz Z., Keresztes K., Martos T., Lengyel C., Stirban A., Jermendy G., Kempler P. Current Options and Perspectives in the Treatment of Diabetic Neuropathy // *Current Pharmaceutical Design.* — 2013. — 19. — P. 4981-5007.
14. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* — 2004. — 21. — P. 114-121.
15. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* — 2012. — 2012. — P. 456279.
16. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., Boulton A.J., Vinik A.I., Freeman R., Samigullin R., Tritschler H., Munzel U., Maus J., Schütte K., Dyck P.J. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN1 trial // *Diabetes Care.* — 2011. — 34. — P. 2054-2060.
17. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 43. — P. 71-77.
18. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 2009. — 32. — P. 1479-1484.

Надійшла до редакції 24.06.2019 року