

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*: ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА

Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Барышникова Наталья Владимировна

195067 Санкт-Петербург, пр. Маршала Блюхера, 61-1-89

Тел.: 8 (921) 301 3307

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены данные по оптимизации лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, путем включения в схемы эрадикационной терапии висмутсодержащего препарата Де-Нол, что обеспечивает быстрое и полное наступление клинико-эндоскопической ремиссии заболеваний, а также повышает процент эффективной эрадикации *Helicobacter pylori*.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующее увеличение уровня заболеваемости *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями среди российского населения определяет их высокую клиническую и социальную значимость. При отсутствии своевременного адекватного лечения длительное персистирование данной инфекции в организме человека может не только потенцировать развитие воспалительных и эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, но и являться пусковым фактором в развитии рака желудка. Антихеликобактерная этиотропная терапия эффективно предотвращает развитие указанных изменений. К сожалению, длительное использование в схемах антихеликобактерной терапии одних и тех же антибиотиков способствует развитию устойчивости *H. pylori* к ним. Установлено, что формирование антибиотикорезистентности микроорганизма может приводить к резкому снижению процента успешной эрадикации: с 80–90 до 30–60% [1]. По литературным данным, в частности, на 2006 год, устойчивость *H. pylori* у взрослых составила по отношению к действию метронидазола — 100%, к тетрациклину — 57,9%, к кларитромицину — 27,4%, к амоксицилину была близка к нулю [2; 3]. Особого внимания заслуживает проблема резистентности *H. pylori* к кларитромицину, так как этот препарат является одним из основных компонентов традиционно используемой в России согласно Маастрихтскому

консенсусу схемы эрадикационной терапии первой линии. У взрослых, к амоксицилину — близка к нулю, По данным на 2007 г., в Санкт-Петербурге устойчивость данного микроба к кларитромицину уже даже у детей составляла не менее 28% [4]. В связи с этим нами было проведено расширенное эпидемиологическое исследование с целью оценки резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Санкт-Петербурге. Было обследовано 150 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки из пяти гастроэнтерологических центров различных районов Санкт-Петербурга (Красногвардейского, Невского, Центрального, Адмиралтейского, Выборгского): по 30 больных из каждого района.

С целью придания выборке клинической однородности она была рандомизирована по возрасту (в исследование не включались лица моложе 18 и старше 70 лет), язвенному анамнезу (включались пациенты с ранее подтвержденным хотя бы однократно диагнозом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, у которых отсутствовали анамнестические указания на проведение эрадикационной терапии с использованием кларитромицина по поводу язвенной болезни, а равно указания на использование кларитромицина по поводу других заболеваний за последние 2 года). Данный способ организации выборки позволил придать ей репрезентативный характер и возможность экстраполяции полученных результатов на всю генеральную совокупность

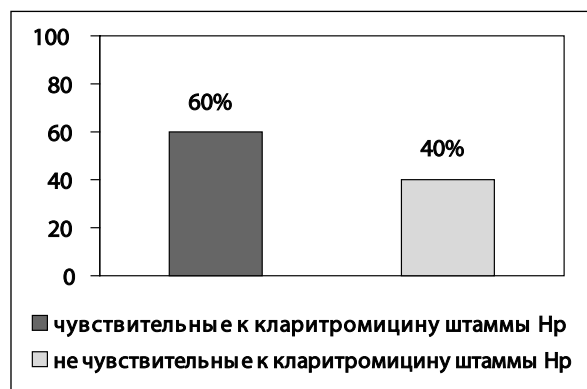


Рис. 1. Устойчивость *Helicobacter pylori* к действию кларитромицина у больных ЯБДК по данным эпидемиологического исследования в Санкт-Петербурге; по оси абсцисс — штаммы *Helicobacter pylori*, по оси ординат — частота выявления штаммов, %

больных язвенной болезнью в мегаполисе Санкт-Петербурга. Анализ биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка, в которых предварительно был обнаружен *H. pylori*, на наличие мутаций устойчивости к кларитромицину проводился в научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» в Санкт-Петербурге с использованием «полугнездовой» полимеразной цепной реакции. В результате статистической обработки данных установлено, что гены, кодирующие устойчивость *H. pylori* к кларитромицину, а, как следствие, возможно, ко всем макролидам, выявляются у 40% пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) (рис. 1).

Между тем, Согласно 3-му Маастрихтскому консенсусу, назначение в качестве терапии первой линии схем эрадикации, включающих кларитромицин, возможно в том случае, когда резистентность *H. pylori* к данному антибиотику в отдельном регионе не превышает 15–20%. Следовательно, назначать их в России нужно с осторожностью с учетом региональных показателей устойчивости микроорганизма. Оптимальным в этих условиях явилось бы предварительное определение устойчивости к кларитромицину до начала эрадикационной терапии, что, разумеется, абсолютно нереально в рутинной клинической практике для большинства регионов РФ, когда следует стремиться к достижению максимально предсказуемых положительных результатов.

Также следует заметить, что процент успешной эрадикации может снижаться в результате персистенции в организме человека высокопатогенных штаммов *H. pylori*: так, например, установлено, что наличие в геноме *H. pylori* гена *cagA* связано со снижением эффективности эрадикации [5]. По нашим данным, около 90% штаммов *H. pylori*, персистирующих в Санкт-Петербурге, содержат ген *cagA*.

Традиционно к способам повышения эффективности эрадикационной терапии относят удлинение сроков лечения, увеличение дозы используемых антибиотиков и использование новых антибиотиков. Однако эти методы имеют ряд недостатков. Удлинение

сроков лечения и увеличение дозы антибиотиков приводят к снижению рентабельности терапии и повышению риска развития побочных эффектов, тогда как эффективность эрадикации возрастает всего лишь на 9–12% по сравнению с семидневной схемой лечения [6; 7]. В качестве основных антибиотиков резерва, рекомендованных для альтернативного использования в схемах антихеликобактерной терапии, выступают препараты нитрофуранового ряда, фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды (джозамицин). Однако и этот путь вряд ли оправдан со стратегических позиций: использование новых антибиотиков в схемах эрадикации является лишь временным решением проблемы, так как при их использовании в течение нескольких лет высока вероятность развития устойчивости *H. pylori* и к этим препаратам. К тому же применение так называемой «терапии спасения», в частности с левофлоксацином, по ряду данных, отнюдь не приводит к значительному увеличению показателей эрадикации [8; 9].

Еще одно широко обсуждаемое положение касается связи эффективности эрадикации с видом ингибитора протонной помпы, используемым в данной схеме лечения. Однако данные метаанализа не показали сколько-нибудь значимых различий между эффективностью схем эрадикации на основе омепразола в сравнении с другими ингибиторами протонного насоса (лансопразолом, рабепразолом, эзомепразолом) при условии идентичности других компонентов эрадикационной терапии [10]. Представляется, что в сложившихся условиях одним из оптимальных способов совершенствования лечения данной категории больных является разработка схем терапии, включающих препараты, к которым не существует первичная и не развивается приобретенная устойчивость микроорганизма.

В связи со всем вышеперечисленным в схемах терапии первой линии согласно 3-му Маастрихтскому консенсусу целесообразным является включение препаратов на основе висмута, прежде всего Де-Нола, первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к которым отсутствует и при использовании которых не проявляются такие побочные эффекты, как антибиотикоассоциированная диарея и дисбиоз кишечника [8]. Более того, получены данные о том, что Де-Нол обладает свойствами кишечного антисептика и оказывает благоприятное влияние на состояние кишечной эндоэкологии [11]. При использовании этого препарата в схемах эрадикационной терапии не наблюдается клинически значимого прогрессирования изменений микрофлоры кишечника, тогда как при использовании стандартных схем эрадикационной терапии, включающей

два антибиотика, достоверно ухудшается состояние кишечного микробиоценоза [11–13].

Отличительными чертами висмутсодержащих препаратов, определяющими их уникальность, являются собственная противомикробная активность в отношении *H. pylori* с эффективностью в отношении как вегетативных, так и кокковых форм микроорганизма; гастропротекторное действие; усиление синтеза эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка; стимуляция секреции бикарбонатов и слизи эпителием желудка; обеспечение накопления эпидермального фактора роста в зоне поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны; отсутствие антисекреторных и антикислотных свойств, а следовательно, влияния на pH в желудке, что обеспечивает сохранение бактерицидной функции желудочного сока и предупреждает развитие феномена «рикошета»; замедление процессов всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), что способствует повышению их концентрации в желудочном содержимом; отсутствие абсорбции из желудочно-кишечного тракта; устранение клинических признаков кишечной диспепсии (урчание, вздутие живота, боли в животе, нарушения стула); предупреждение прогрессирования дисбиоза кишечника и восстановление оптимального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры за счет свойств кишечного антисептика; крайне редкое развитие побочных эффектов.

Существует несколько вариантов схем антихеликобактерной терапии с включением висмутсодержащих препаратов, разработанных как за рубежом, так и в России:

1. Квадротерапия второй линии: один из ингибиторов протонного насоса по 20 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) по 120 мг 4 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день, тетрациклин 500 мг 3 раза в день 7 дней (в соответствии с Маастрихтским соглашением).

2. Тройная схема первой линии: висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) по 240 мг в комбинации с кларитромицином 250 мг и амоксициллином 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней (согласно Российским рекомендациям (Московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России), разработанным на основе Маастрихтского консенсуса).

3. Тройная схема первой линии: один из ингибиторов протонного насоса по 20 мг в комбинации с амоксициллином 1000 мг и висмута трикалия дицитратом (Де-Нолом) по 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней (согласно Российским рекомендациям (Московское соглашение Научного общества гастроэнтерологов России), разработанным на основе Маастрихтского консенсуса).

Во всех вышеперечисленных схемах лечения длительность назначения Де-Нола может варьировать от 7 до 28 дней. Больным язвенной болезнью

наиболее терапевтически обоснованным считается продолжение использования Де-Нола до 28 дней после окончания курса приема остальных компонентов эрадикационной терапии, что объясняется гастропротективным действием данного препарата и его положительным влиянием на качество послеязвенного рубца, способствующим поддержанию индуцированной ремиссии.

На сегодняшний день опубликовано значительное число работ, свидетельствующих, что эффективность схем лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основе висмутсодержащих препаратов сравнима с эффективностью стандартных схем эрадикации на основе ингибиторов протонной помпы [14–16]. По современным российским данным, Де-Нол признан наиболее эффективным и безопасным из висмутсодержащих препаратов [17].

В настоящее время целесообразно осуществлять подбор схемы лечения в зависимости от региональных показателей резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [18–21]. В свете вышесказанного имеются объективные предпосылки к назначению широкому кругу пациентов схем эрадикационной терапии на основе висмутсодержащих препаратов.

При обращении к литературным источникам нами выявлен ряд интересных фактов. Так, у детей при сравнительном исследовании эффективности различных схем эрадикации (Де-Нол + фуразолидон + амоксициллин; Де-Нол + фуразолидон + кларитромицин; Де-Нол + фуразолидон + рокситромицин в течение 7 дней с продолжением прием Де-Нола до 14 дней) установлено, что наиболее эффективной оказалась схема Де-Нол + фуразолидон + амоксициллин. Эрадикация *H. pylori* в этой группе составила 81,5% по сравнению с 75% и 77% в других группах соответственно [19]. Обращало на себя внимание, что до лечения нарушения микробиоценоза толстой кишки были выражены примерно одинаково у всех детей, тогда как после лечения ухудшение состояния кишечной микрофлоры было максимально выражено в группе пациентов, которым назначалась схема терапии Де-Нол + фуразолидон + кларитромицин (ухудшение у 68,8% детей), что свидетельствует о высокой агрессивности кларитромицина, наиболее широко используемого в лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [19].

Следует отметить тот факт, что, по данным ряда зарубежных исследований, препараты висмута в большинстве случаев используются в качестве компонента квадротерапии второй линии при неэффективности лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с применением схем первой линии, при этом эффективность эрадикации *H. pylori* варьирует от 79 до 99% [22–24]. Для снижения риска развития побочных эффектов лечения, что особенно актуально у пожилых людей со сниженной функцией печени и почек, за рубежом предпринимаются попытки использовать короткие схемы эрадикации *H. pylori* на основе препаратов висмута. Так, например, использование тройной

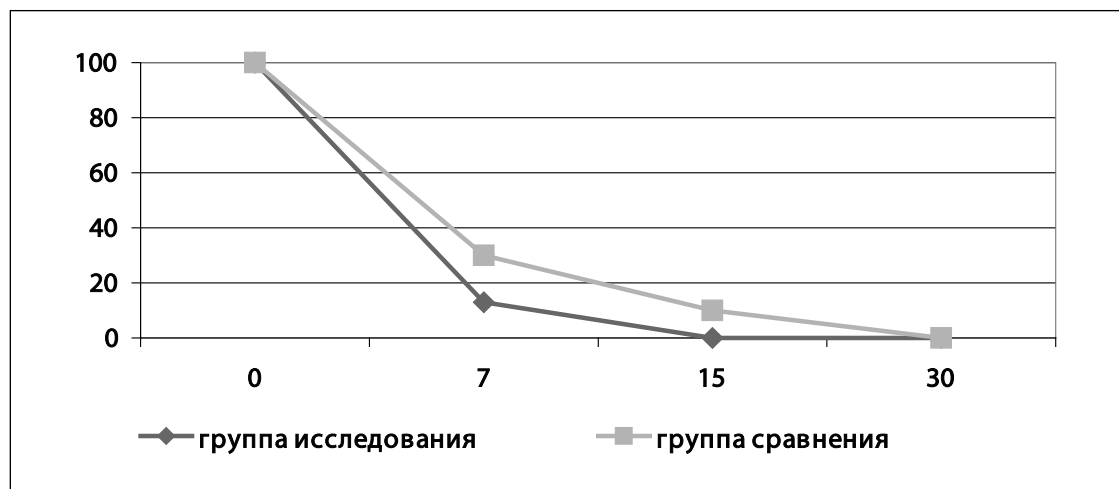


Рис. 2. Сравнительная динамика купирования болевого абдоминального синдрома у больных ЯБДК; по оси абсцисс — дни наблюдения, по оси ординат — доля пациентов, предъявляющих жалобы на боль в животе, %

схемы, включающей тетрациклин 500 мг 4 раза в день, фуразолидон 100 мг 4 раза в день, Де-Нол 120 мг 4 раза в день, в течение четырех дней обеспечивает эффективность эрадикации 88,2% [25]. Рассматривается даже возможность использования однодневных схем эрадикации, однако без особого успеха. Так, однодневная схема, содержащая омепразол 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 4 раза в день, фуразолидон 200 мг 4 раза в день, Де-Нол 120 мг 4 раза в день, обеспечивает достижение успешной эрадикации *H. pylori* в 36,67% случаев против 66,67% случаев при использовании семидневной схемы, включающей омепразол 40 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, фуразолидон 100 мг 2 раза в день [26].

Целью исследования, проведенного в клинике пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии СПб. ГМА им. И.И. Мечникова, явилось проведение оценки эффективности схемы терапии с использованием висмутсодержащего препарата Де-Нол по сравнению со стандартной тройной схемой эрадикации первой линии в лечении пациентов с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Было обследовано 52 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *H. pylori*, в фазе обострения заболевания, которые были разделены на две группы. 1-я — группа исследования (32 больных): пациентам назначалась эрадикационная терапия (омепразол 40 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут 7 дней, Де-Нол 480 мг/сут 28 дней); 2-я — группа сравнения (20 больных): пациентам назначалась стандартная эрадикационная терапия (омепразол 40 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, кларитромицин 1000 мг/сут 7 дней). Всем пациентам до и после лечения проводились стандартизированный опрос, фиброгастродуоденоскопия, определение наличия инфекции *H. pylori* биохимическим, гистологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Гистологическое исследование биоптатов —

по визуально-аналоговой шкале (модификация шкалы Л.И. Аруина). Исследование методом ПЦР проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории «Диагностика».

При оценке результатов терапии эффективность купирования жалоб оценивалась на 7, 15, 30-й день с начала лечения. Через два месяца после окончания терапии повторно осуществлялись контрольные эндоскопическое, гистологическое и генетическое исследования. Эрадикация *H. pylori* считалась достигнутой при получении отрицательного результата по данным всех методов определения этого микроорганизма, используемых в работе (быстрый уреазный тест, гистологический метод и ПЦР).

На фоне лечения уже к 7-му дню терапии в обеих группах отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома, вплоть до полного его купирования, а также уменьшение явлений диспепсии (рис. 2 и 3).

При проведении контрольного эндоскопического исследования в обеих группах через 4 недели определялось рубцевание язв у всех пациентов, однако в группе исследования было выявлено более значимое уменьшение выраженности эндоскопических признаков сопутствующего хронического гастродуоденита, что может объясняться цитопротективным действием Де-Нола.

Сравнительная оценка эффективности эрадикации у больных ЯБДК в группе исследования и сравнения, представленная на рис. 4, демонстрирует эффективность схемы эрадикации с использованием Де-Нола.

При оценке побочных эффектов было установлено, что использование Де-Нола в схемах эрадикационной терапии способствует лучшей переносимости лечения, не вызывает развития антибиотикоассоциированной диареи, тогда как в группе сравнения

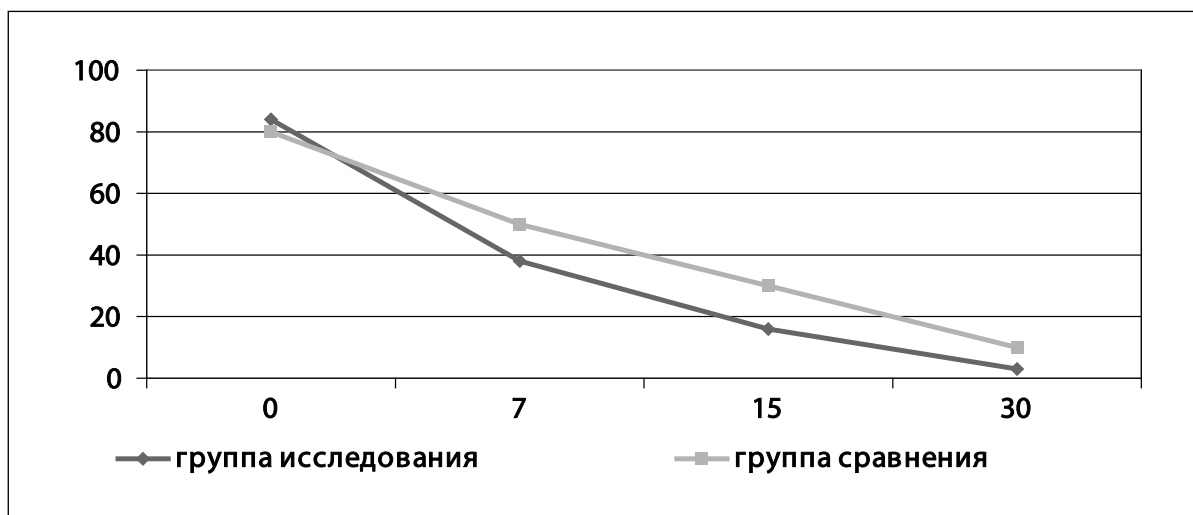


Рис. 3. Сравнительная динамика купирования метеоризма у больных ЯБДК; по оси абсцисс — дни наблюдения, по оси ординат — доля пациентов, предъявляющих жалобы на вздутие живота, %

у четырех пациентов имело место развитие нарушений стула в сторону послабления и развитие метеоризма. Это может объясняться дополнительным действием Де-Нола как кишечного антисептика и предупреждением повышенного роста условно-патогенной микрофлоры.

Таким образом, следует заключить, что у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, назначение препарата Де-Нол в схемах эрадикационной терапии повышает эффективность лечения за счет:

- отсутствия первичной и приобретенной устойчивости *H. pylori* к висмутсодержащим препаратам;
- высокой клинической эффективности лечения;

- эффективного уменьшения эндоскопических признаков обострения заболевания за счет гастропротективного действия;
- увеличения процента успешной эрадикации *H. pylori*;
- профилактики развития дисбиоза кишечника;
- хорошей переносимости терапии.

Достоинства препаратов на основе висмута в лечении заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, определяют их непреходящую клиническую востребованность, конкурентоспособность и рациональность применения в клинической практике.

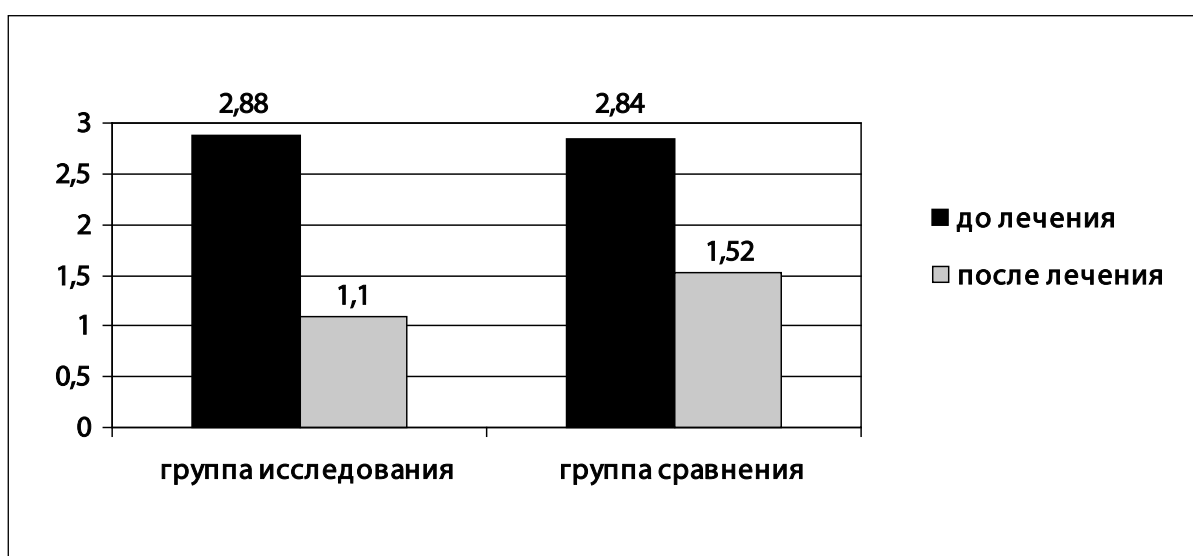


Рис. 4. Сравнительная оценка эффективности эрадикации *H. pylori* у пациентов ЯБДК, ассоциированной с *H. pylori*; по оси абсцисс — группы больных, по оси ординат — процент успешной эрадикации
* — $p < 0,05$

ЛИТЕРАТУРА

1. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б. и др. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* -инфекцией; Пособие для врачей. — СПб., 2002. — 44 с.
2. Vdovychenko V., Demydova A. Dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics and prognosis of the effectiveness of peptic ulcer treatment of IVIV province residents // Abstracts of 15th European Gastroenterology week. — 27–31 October 2007. — OP-G-152.
3. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотико-резистентности *Helicobacter pylori* в России // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 7–8.
4. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема антибиотико-резистентности *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.amamed.ru/articles/article.php?action=49> (дата обращения 2007).
5. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И., Соловьева О.И., Суворов А.Н. Sag-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 1. — С. 11–12.
6. Шенгулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» (По материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. — 2006. — № 2. — С. 88–91.
7. Mastricht-3 Guidelines for *Helicobacter pylori* infection // 13th United European Gastroenterology Week. — Copenhagen, 2005.
8. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Успенский Ю.П. и др. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности // Клин. питание. — 2005. — № 1. — С. 14–20.
9. Gisbert J. P. et al. Third-line rescue therapy with levo oxacin after two H. pylori treatment failures // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 243–247.
10. Vergara M. et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. and Therapeutics. — 2003. — Vol. 18. — P. 647–654.
11. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей). — М., 2008. — 34 с.
12. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Эрозивные состояния gastroduodenальной области // Рус. мед. журн. — 1998. — № 3. — С. 149–153.
13. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж. и др. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Тер. арх. — 2002. — № 2. — С. 24–27.
14. Van der Hulst R.W., Keller J.J., Rauws E.A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature // *Helicobacter*. — 1996. — Vol. 1. — P. 6–19.
15. Unge P. Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 215, Suppl. 215. — P. 74–81.
16. Wang W. H., Wong B. C. Lam S. K. Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimens in Asia // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 15. — P. 1007–1017.
17. Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место Де-Нола в современных схемах эрадикационной терапии // Тер. арх. — 2001. — № 8. — С. 73–75.
18. Tytgat G. N. J. Treatment of Peptic Ulcer // Digestion. — 1998. — Vol. 59. — P. 446–452.
19. Щербakov П.Л., Варпанетова Е.Е., Салмова В.С. и др. Безопасность применения препаратов висмута [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nczd.ru/art20.htm>.
20. Кудрявцева Л. Биологические свойства *Helicobacter pylori* // Альманах клин. мед. — 2006. — Т. XIV. — С. 39–46.
21. Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Ферман Р.С. Исследование антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2008. — Т. 10, № 2, прил. 1. — С. 18–19.
22. Hsu P.I., Wu D.C., Chen A. et al. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures // Europ. J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 38, № 6. — P. 404–409.
23. Gisbert J.P., Gisbert J.L., Marcos S. et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients // Aliment. Pharmacol. and Therap. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 346–354.
24. Chung S.J., Lee D.H., Kim N. et al. Eradication rates of *Helicobacter pylori* infection with second-line treatment: non-ulcer dyspepsia compared to peptic ulcer disease // Hepato-gastroenterology. — 2007. — Vol. 54, № 76. — P. 1293–1296.
25. Araujo Castillo R., Pinto Valdivia J.L. et al. New ultrashort scheme for *Helicobacter pylori* infection eradication using tetracycline, furazolidone and colloidal bismuth subcitrate in dyspeptic patients with or without peptic ulceration in the National Hospital Cayetano Heredia // Rev. Gastroenterol. Peru. — 2005. — Vol. 25, № 1. — P. 23–41.
26. Huo X.H., Chu J.K., Yang X.F. et al. Efficacy of one-day quadruple therapy for H. pylori infection in Chinese patients // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, № 19. — P. 3105–3107.