

# Нетрадиционный метод коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов на программном гемодиализе

А.А. Яковенко<sup>1</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия.

<sup>2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия.

<sup>3</sup> Кафедра факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия.

## Nontraditional method of correction of protein-energy malnutrition in patients on hemodialysis

A.A. Jakovenko<sup>1</sup>, A. Sh. Rumyantsev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, str. Leo Tolstoy 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022,

<sup>2</sup> Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, str. Leo Tolstoy 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022,

<sup>3</sup> Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Universitetskaya emb. 7/9, St. Petersburg, Russian Federation, 199034.

**Ключевые слова:** белково-энергетическая недостаточность, *Helicobacter pylori*, гемодиализ, ацил-грелин, эрадикационная терапия

### Резюме

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь между инфицированностью слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и белково-энергетической недостаточностью (БЭН) у пациентов на программном гемодиализе.

**Пациенты и методы:** обследовано 102 пациента, получающих лечение хроническим гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте  $49 \pm 7,7$  лет. Всем больным была выполнена фиброгастродуоденоскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка и определением инфицированности *Helicobacter pylori* (Hr). Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция).

**Результаты:** в ходе проведенного исследования продемонстрировано ухудшение ряда основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*. Уровень ацил-грелина сыворотки крови у пациентов с обсеменённостью слизистой оболочки желудка Hr был снижен. После 14-дневной эрадикационной терапии Hr отмечалось улучшение основных нутриционных показателей и увеличение концентрации ацил-грелина.

**Заключение:** проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* можно считать одним из дополнительных методов коррекции БЭН у Hr-положительных гемодиализных больных.

Адрес для переписки: Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

### Abstract

**The aim of the study.** To evaluate the relationship between colonization of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and protein-energy deficiency (PED) in patients receiving chronic hemodialysis.

**Patients and methods.** 102 patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis, among which were 52 men and 50 women aged  $49 \pm 7.7$  years. All patients underwent endoscopy with biopsy of antrum and body of the stomach and the determination of infection with *Helicobacter pylori*. The nutritional status and composition of the patient's body components were estimated using the method of comprehensive nutritional evaluation, caliperometry, bioimpedance analysis body composition. Determining the level of acyl-ghrelin serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, France).

**Results.** In the course of the study the deterioration of some key indicators of nutritional status based on the presence of *Helicobacter pylori* (HP) was demonstrated. The level of acyl-ghrelin serum in patients with HP colonization was reduced. After the 14 days of eradication therapy of HP we saw improvements in key nutrition indicators and increase the concentration of acyl-ghrelin.

**Conclusions.** Eradication therapy *Helicobacter pylori* can be considered as an additional method of PEW correction in Hp-positive hemodialysis patients.

**Key words:** protein-energy deficiency, *Helicobacter pylori*, hemodialysis, acyl-ghrelin, eradication therapy

### Введение

Важной особенностью нутриционного статуса у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих терапию программным гемодиализом (ГД), является широкая распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) [2]. Наличие БЭН оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни и выживаемость данной когорты пациентов [6]. В повседневной врачебной практике БЭН традиционно ассоциируется с несбалансированностью питания. Однако в настоящее время большинство исследователей признают ее мультифакторный характер при относительно редкой встречаемости изолированных диетических нарушений [9]. В связи с этим, в план обследования диализного больного целесообразно включать методики, позволяющие оценить весь спектр возможных причин БЭН. Только такой подход позволит проводить адекватную коррекцию этого прогностически неблагоприятного состояния.

Известно, что у 90 % пациентов с ТПН выявляются различные патологические изменения со стороны тех или иных органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Многие авторы в своих исследованиях отмечают высокую частоту встречаемости поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны атрофического характера [2], среди которых центральную роль играет обсемененность слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (Нр). Хорошо изучена последовательность структурных изменений СОЖ, возникающих при ее колонизации Нр (так называемый «каскад Correa») [10]. Данный патоген, благодаря наличию ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и т.д.), а также способности вырабатывать цитотоксины, приводят к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускает каскад иммунновоспалительных реакций, ведущих к развитию атрофических изменений. В частности, это реализуется за счет

воздействия протеаз полиморфно-ядерных лейкоцитов [10], а также выработки антител, которые перекрестно реагируют с париетальными клетками. Многие авторы указывают на высокую частоту встречаемости (до 54,5 %) обсемененности СОЖ Нр у пациентов с ТПН, получающих лечение ГД [7].

В связи с тем, что изменения затрагивают все слои слизистой оболочки желудка [13], у пациентов с атрофией СОЖ отмечается снижение функциональной активности «Х/А-подобных клеток», секретирующих оксигенирующий гормон – грелин (ацил-грелин), основной функцией которого является воздействие на дугообразное ядро гипоталамуса, благодаря чему осуществляется регуляция аппетита. В последние годы было установлено, что ацил-грелин оказывает и другие эффекты анаболического характера: способствует нарастанию мышечной массы, повышает в крови уровень глюкозы и гормона роста, блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез [4]. Снижение функциональной активности ацил-грелина, возникающее на фоне дистрофических и атрофических изменений в СОЖ может служить дополнительным фактором в комплексе причин развития БЭН [8].

В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови у пациентов, получающих лечение ГД, на фоне атрофических изменений и Нр-инфекции СОЖ [8, 11].

Принимая во внимание широкое распространение Нр-инфекции и ее роль в развитии атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, в том числе и у больных с ТПН, в сочетании со снижением продукции ацил-грелина, представляется целесообразным изучение возможной роли Нр в развитии БЭН у больных на ГД.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь между обсемененностью слизистой оболочки желудка Нр и БЭН у пациентов, получающих лечение хроническим ГД.

## Пациенты и методы

Обследовано 102 пациента с ТПН, получающих лечение программным ГД, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте  $49 \pm 7,7$  лет. У всех пациентов основным заболеванием был первичный хронический гломерулонефрит, подтвержденный морфологически. Средняя длительность ГД составила  $6,5 \pm 2,5$  лет. Применяли бикарбонатный ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, использовали капиллярные диализаторы с площадью  $1,2-2,0$  м<sup>2</sup>. Сессии диализа проводили три раза в неделю по 4,0-5,5 часов.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. Калиперометрию использовали для оценки состояния жировой (нормальным считали содержание жира в организме 10-23% от общей массы тела) и мышечной массы тела с расчетом окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считали окружность в пределах 23-25,5 см у мужчин и 21-23 см у женщин), активной массы тела. Кроме того, больным выполняли интегральную двухчастотную импедансометрию с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1-27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10-23% от общей массы тела) [1]. Состояние питания больного производили с помощью метода комплексной нутриционной оценки [1]. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) [5].

Всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка до и после (через 8 недель) эрадикационной терапии Нр. Обследование выполняли фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония). Исследование выполняли натошак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с OLGA – Operative Link for Gastritis [14], во время исследования также проводили оценку кислотности (красителем Конго-рот) и при помощи щипцов под визуальным контролем брали биопсию из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках. Материал был использован для определения Нр-инфицированности и изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовку гистологических изменений производили согласно OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment. Наличие Нр определяли

при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате с помощью быстрого уреазного теста, цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского-Гимзы. Всем пациентам с положительным результатом на Нр была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сутки, кларитромицин 500 мг/сутки, пантопразол 80 мг/сутки [12]. Определение уровня ацил-гРЕЛИНА сыворотки крови проводили посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-гРЕЛИНА сыворотки крови составлял –  $70,70 \pm 4,06$  пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$  критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ “STATISTICA Ver. 8.0” (StatSoft, Inc.).

## Результаты

По результатам комплексного метода нутриционной оценки у всех 102 пациентов были выявлены признаки БЭН: 1 степени у 50 больных (49%), БЭН 2 степени – у 48 больных (47%), БЭН 3 степени – у 4 пациентов (4%). Результаты оценки адекватности потребления основных питательных веществ свидетельствовали, что больные, питавшиеся адекватно, составляли большую часть всех обследованных больных – 97 (95%). У 5 (5%) пациентов были выявлено неадекватное потребление основных нутриентов, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. На протяжении всего исследования строго контролировалась приверженность пациентов рекомендованному рациону. Оставшимся в исследовании 97 пациентам была проведена ФГДС. По данным морфологического обследования атрофия слизистой тела желудка была выявлена у 71 (73%) пациента. Сходный процент выявляемости атрофии слизистой оболочки был получен и для антрального отдела желудка.

Доля пациентов, у которых было выявлено наличие Нр – 75 (77%), более чем в 3 раза превышала

долю пациентов 22 (23%) с отрицательным результатом теста ( $\chi^2=16,6$   $p<0,0001$ ). Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсеменённости Нр представлен в таблице 1.

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 68 больных (70%) –  $53,6\pm 16,1$  пг/мл, у 29 пациентов (30%) была выявлена нормальная концентрация гормо-

на –  $69,1\pm 2,5$  пг/мл. В среднем уровень ацил-грелина сыворотки крови составил  $55,4\pm 2,6$  пг/мл, без превалирования по половому признаку (у женщин –  $58,4\pm 3,7$  пг/мл, у мужчин –  $52,5\pm 3,7$  пг/мл,  $p=0,271$ ). Достоверной взаимосвязи между концентрацией ацил-грелина и длительностью диализного лечения ( $p=0,837$ ) не выявлено.

У пациентов с обсеменённостью СОЖ Нр отмечалось статистически значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови (ANOVA  $F=7,255$ ,  $p=0,008$ ).

Таблица 1

**Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсеменённости *Helicobacter pylori***

| Показатели                                     | <i>Helicobacter pylori</i> нет<br>(N=22) | <i>Helicobacter pylori</i> есть<br>(N=75) | P      |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
| Общий белок, г/л                               | $64,0\pm 7,0$                            | $59,3\pm 6,9$                             | 0,006  |
| Трансферрин, г/л                               | $1,96\pm 0,38$                           | $1,67\pm 0,31$                            | 0,001  |
| ФМТ/РМТ, %                                     | $106,0\pm 17,3$                          | $96,2\pm 12,2$                            | 0,002  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                         | $24,3\pm 2,8$                            | $22,7\pm 2,8$                             | 0,016  |
| Жировая масса по данным калиперометрии, %      | $25,9\pm 5,5$                            | $22,0\pm 4,9$                             | 0,001  |
| ОМП по данным калиперометрии, см               | $22,1\pm 2,8$                            | $20,6\pm 2,9$                             | 0,029  |
| Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %  | $23,2\pm 4,9$                            | $19,3\pm 4,4$                             | 0,0005 |
| Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, % | $22,3\pm 1,7$                            | $21,2\pm 1,8$                             | 0,013  |

Таблица 2

**Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии Нр**

| Показатели                                                  | до эрадикационной<br>терапии Нр<br>N=75 | через<br>6 месяцев<br>N=70 | через<br>12 месяцев<br>N=70 | P                           |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                             | 1                                       | 2                          | 3                           |                             |
| Ацил-грелин, пг/мл                                          | $53,6\pm 16,1$                          | $72,1\pm 14,2$             | $71,3\pm 12,3$              | $1/2<0,001$                 |
| Общий белок, г/л                                            | $59,3\pm 6,9$                           | $63,8\pm 5,9$              | $64,5\pm 6,5$               | $1/2<0,010$<br>$1/3<0,001$  |
| Альбумин, г/л                                               | $29,4\pm 4,0$                           | $30,2\pm 5,7$              | $35,8\pm 5,8$               | $1/3<0,0001$                |
| Трансферрин, г/л                                            | $1,67\pm 0,31$                          | $1,95\pm 0,38$             | $2,01\pm 0,41$              | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,001$  |
| Фактическая масса тела/<br>Рекомендованная масса тела, %    | $96,2\pm 12,2$                          | $99,8\pm 10,2$             | $99,6\pm 11,2$              | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,001$  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                      | $22,7\pm 2,8$                           | $24,3\pm 3,1$              | $24,5\pm 3,3$               | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,001$  |
| Кожно-жировая складка над трицепсом<br>(калиперометрия), мм | $10,8\pm 1,8$                           | $12,5\pm 2,1$              | $12,5\pm 2,2$               | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,001$  |
| Жировая масса (калиперометрия), %                           | $22,0\pm 4,9$                           | $25,3\pm 5,1$              | $25,5\pm 5,0$               | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,0001$ |
| Окружность мышц плеча (калиперометрия), см                  | $20,6\pm 2,9$                           | $22,7\pm 3,1$              | $22,6\pm 3,3$               | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,0001$ |
| Жировая масса (биоимпедансометрия), %                       | $19,3\pm 4,4$                           | $23,7\pm 4,5$              | $23,6\pm 4,4$               | $1/2<0,001$<br>$1/3<0,001$  |
| Мышечная масса (биоимпедансометрия), %                      | $21,2\pm 1,8$                           | $21,5\pm 1,7$              | $23,1\pm 1,8$               | $1/3<0,001$                 |



Всем 75 пациентам с положительным результатом на Нр была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сутки, кларитромицин 500 мг/сутки, пантопразол 80 мг/сутки. Через 8 недель при выполнении контрольной ФГДС для оценки эффективности эрадикационной терапии у 70 пациентов был получен отрицательный результат теста на Нр, у 5 пациентов наличие Нр сохранялось ( $\chi^2=125.6$   $p<0,0001$ ). Все пациенты с повторным положительным тестом на Нр были исключены из дальнейшего исследования.

Пациенты с отрицательным повторным тестом на Нр активно наблюдались на протяжении 12 месяцев, у каждого оценивали адекватность потребления основных нутриентов, а каждые 6 месяцев проводили контроль основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, а также уровня ацил-грелина сыворотки крови. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии Нр представлен в таблице 2.

### Обсуждение

Нр является одним из значимых патогенетических факторов развития атрофических изменений СОЖ. Сопоставляя данные о патогенетической роли ацил-грелина в развитии БЭН и широком распространении Нр-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, сопровождающихся снижением продукции ацил-грелина, у больных с ТПН, получающих лечение ГД, нами была предпринята попытка изучения непосредственного влияния обсемененности СОЖ Нр на развитие БЭН у когорты гемодиализных больных.

У 97 гемодиализных пациентов с наличием Нр выявлено значимое снижение уровня ряда основных показателей нутриционного статуса, включавших как белковые компоненты сыворотки крови (общий белок, трансферрин), так и компартменты тела (жировая и мышечная масса по данным биоимпедансометрии). Одновременно у них отмечалось также значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови. Вместе с тем, после успешно проведенной 14-дневной эрадикационной терапии Нр продемонстрирован статистически значимый рост уровня ацил-грелина сыворотки крови и основных показателей нутриционного статуса – альбумина и трансферрина сыворотки крови, жировой и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

В настоящее время не вызывает сомнения мультифакторный характер БЭН у пациентов с ХБП С5Д. В нашем исследовании мы попытались показать вклад в развитие этого грозного осложнения терминальной почечной недостаточности только одной из причин,

которой уделяется недостаточное внимание. Именно поэтому в названии статьи использован термин «нетрадиционный». Обсемененность слизистой оболочки желудка Нр, способствуя формированию атрофических изменений слизистой оболочки желудка, вызывает развитие гипогрелинемии и снижение аппетита, которое является одним из важных механизмов БЭН. Поэтому проведение эрадикационной терапии Нр может способствовать не только улучшению морфофункционального состояния СОЖ, но служить дополнительным методом в комплексе мер коррекции БЭН у Нр-положительных гемодиализных больных.

**Никто из авторов не имеет конфликта интересов.**

### Литература

1. *Диетология. 4-е изд. Под ред. А. Ю. Барановского.* СПб.: Питер, 2012. 1024 с.: ил.
2. *Dietologiya. 4-e izd. Pod red. A. Yu. Baranovskogo.* SPb.: Piter, 2012. 1024 s.: il.
3. *Canan O., Ozguy F., Ozbay-Hosnut F. et al.* Helicobacter pylori infection and gastroduodenal lesions in children with chronic kidney disease stage V. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27 (12): 2269-2274.
4. *Delbanty P.J., Neggers S.J., van der Leij A.J.* Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167 (5): 601-608.
5. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. 22 [Suppl 2]: 45-87.
6. *Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney. Int.* 2008. 73 (4): 391-398.
7. *Gu M., Xiao S., Pan X., Zhang G.* Helicobacter pylori Infection in Dialysis Patients: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013. 2013: 785892.
8. *Guillory B., Splenser A., Garcia J.* The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. *Vitam. Horm.* 2013. 92: 61-106.
9. *Ikizler T.A.* A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. 8 (12): 2174-2182.
10. *Kuipers E.J., Appelmelk B.J.* Helicobacter pylori and atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother.* 1997. 51 (4): 150-155.
11. *Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. et al.* Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011. 2 (10): 9-25.
12. *Makhlough A., Fakheri H., Farkhani A.R. et al.* A comparison between standard triple therapy and sequential therapy on eradication of Helicobacter pylori in uremic patients: A randomized clinical trial. *Adv. Biomed. Res.* 2014. 6 (3): 248.
13. *Osawa H.* Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14 (41): 6327-6333.
14. *Rugge M., Correa P., Di Mario F et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis.* 2008. 40 (8): 650-658.

Дата получения статьи: 4.10.2016

Дата принятия к печати: 27.02.2017