

УДК 616.36-002.12-578.082-63.2

Гепатит В и репродуктивное здоровье

М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Hepatitis B and reproductive health

M.V. Maevskaya

Цель обзора. Представить последние данные литературы об особенностях течения хронического гепатита В во время беременности и основные факторы риска инфицирования детей вертикальным путем.

Основные положения. Течение хронического гепатита В во время беременности изучалось в нескольких когортных исследованиях, которые показали, что активность сывороточных трансаминаз в этот период, как правило, остается в норме. В то же время у HBsAg-позитивных беременных описаны клинические случаи, свидетельствующие об ухудшении функции печени вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности. Полученные результаты диктуют необходимость тщательного мониторинга уровня сывороточных трансаминаз и функции печени у женщин во время беременности и в послеродовой период.

подавляющее большинство случаев передачи вируса происходит непосредственно во время родов, однако полной ясности в этом нет. Несколько исследований показали, что риск инфицирования ребенка имеет прямую связь с уровнем вирусной нагрузки у матери. Как одна из концепций рассматривается возможность инфицирования плода при амниоцентезе. Однако HBV DNA редко присутствует в пуповинной крови и не выявляется в амниотической жидкости. Это свидетельствует в пользу того, что внутриутробная передача вируса происходит редко, риск инфицирования вирусом гепатита В при амниоцентезе представляется низким. Правильно иммунизированные дети могут вскармливаться грудным молоком. Лечение беременных женщин с высокой вирусемией на последнем месяце беременности может уменьшить число младенцев с неэффективной вакцинацией. Среди зарегистрированных в РФ аналогов нуклеозидов для лечения хронического гепатита В только телбивудин (Себиво) имеет категорию «В», что означает отсутствие риска

The aim of review. To present recent literature data on features of course of hepatitis B during pregnancy and major risk factors of infection of children via vertical route.

Original positions. Course of chronic hepatitis B during pregnancy was studied in several cohort studies which demonstrated, that activity of serum transaminases in this period, as a rule, remains normal. At the same time, clinical cases of HBsAg-positive pregnant women indicating deterioration of liver function down to development of fulminant liver failure are described. Received results dictate necessity of careful monitoring of level of serum transaminases and functions of liver at women during pregnancy and puerperal period.

The vast majority of cases of virus conduction occur immediately during delivery, this issue is not completely clear. Some researches showed that the risk of infection of the child has positive relation to level of mother's viral load. As one of the concepts an option of infection of fetus at amniocentesis is considered. However HBV DNA is rarely present at umbilical blood and it is not found in amniotic fluid. It testifies for the benefit of that intra-uterine virus transfer takes place rarely, the risk of infection by hepatitis virus at amniocentesis looks to be low. Correctly immunized children can have breast feeding. Treatment of pregnant women with high viremia level at the last month of pregnancy can reduce number of newborns with ineffective vaccination. Among the nucleoside analogues registered in Russian Federation for treatment of chronic hepatitis B only telbivudine (Sebivo) has "B" category that means absence of risk for fetus on animal model. However, results of controlled studies in pregnant women up to now are inaccessible.

Conclusion. The best prophylaxis of vertical conduction of hepatitis B virus is combination of active and passive immunization of babies. Level of viremia at mother is associated with risk of conduction of hepatitis B virus to a child. Planning of pregnancy should be

для плода на животной модели, однако результаты контролируемых исследований у беременных женщин на сегодняшний день еще недоступны.

Заключение. Наилучшая профилактика вертикальной трансмиссии вируса гепатита В – это комбинация активной и пассивной иммунизации младенцев. Уровень виремии у матери ассоциируется с риском передачи вируса гепатита В ребенку. Планирование беременности необходимо обсуждать с женщиной детородного возраста перед началом противовирусного лечения.

Ключевые слова: гепатит В, беременность, факторы риска, ДНК вируса гепатита В, грудное вскармливание, телбивудин, ламивудин.

discussed with the genital age woman before onset of antiviral treatment.

Key words: hepatitis B, pregnancy, risk factors, DNA of hepatitis B virus, breast feeding, telbivudine, lamivudine.

Хорошо известно, что вертикальный путь (от матери к ребенку) – один из основных при заражении вирусом гепатита В. Следует отметить, что при первом обращении к врачу инфицированные данным вирусом женщины детородного возраста одним из первых задают вопрос о том, могут ли они иметь детей и как это может отразиться на здоровье их будущего или уже имеющегося ребенка. Несмотря на то, что в Российской Федерации и большинстве других стран давно принят и успешно претворяется в жизнь закон об иммунопрофилактике детей, рожденных от инфицированных вирусом гепатита В матерей, в этой области остается еще много вопросов для дискуссии. С одной стороны – это состояние здоровья матери (например, может ли ухудшиться течение хронического гепатита В во время беременности или после родов). С другой стороны – это состояние здоровья будущего ребенка: риск его инфицирования и тератогенности противовирусных средств (если мать получала эти препараты или ей планируется противовирусное лечение во время беременности), возможность вскармливания младенца грудным молоком, опасность развития фульминантной печеночной недостаточности у новорожденного при условии его заражения. В настоящее время для ответа на эти вопросы существует только ограниченное количество информации.

Течение хронического гепатита В во время беременности изучалось в нескольких когортных исследованиях, которые показали, что активность сывороточных трансаминаз в этот период, как правило, остается в норме. В то же время у HBsAg-положительных беременных описаны клинические случаи, свидетельствующие об ухудшении функции печени вплоть до развития фульминантной печеночной недостаточности [5–7, 9, 15, 16]. Если провести параллель с аутоиммунным гепатитом и беременностью, то хорошо известен феномен обострения заболевания у женщин в послеродовой период. В исследовании M.J. ter Borg и соавт. [8] изучался характер течения

хронического гепатита В в аналогичный период времени у 38 женщин, из них во время беременности 25 не получали никакого противовирусного лечения, 13 в последнем триместре принимали ламивудин. Важно отметить, что у большой пропорции женщин в послеродовой период отмечалось трехкратное и более повышение активности сывороточных трансаминаз, уровень которых при проведении противовирусного лечения снижался до нормы. Результаты работы свидетельствуют об ухудшении течения хронического гепатита В во время беременности и эффективной противовирусной терапии.

Полученные данные диктуют необходимость тщательного мониторинга уровня сывороточных трансаминаз и функции печени у женщин во время беременности и послеродовой период.

Механизмы вертикальной трансмиссии вируса гепатита В все еще дискутируются. Подавляющее большинство случаев передачи вируса происходит непосредственно во время родов, однако полной ясности в этом вопросе нет. Оценить степень риска инфицирования ребенка помогает исследование сыворотки крови матери не только на такой стандартный показатель, как поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), но и на «е» антиген (HBeAg), который указывает на стадию репликации вируса. Окончательно не известно, может ли HBeAg проходить через человеческую плаценту. В исследовании Z. Wang и соавт. [12] предпринята попытка ответить на этот вопрос следующим образом: у 95 беременных HBsAg-положительных женщин были исследованы все серологические маркеры вируса гепатита В, затем аналогичные показатели изучались у их младенцев при рождении, а также в возрасте 6 и 12 месяцев. Результаты исследования показали, что 7,4% (7 из 95) детей были инфицированы в течение первого года жизни несмотря на пассивно-активную иммунопрофилактику, что означало введение специфического иммуноглобулина (HBiG) и вакцины против вируса гепатита В. При этом 70% (23 из 33) новорожденных от HBeAg-

позитивных матерей были HBeAg-позитивными при рождении, в то время как ни у кого из новорожденных от HBeAg-негативных матерей этот маркер в сыворотке крови не определялся (0 из 21). Полученные данные предполагают, что HBeAg может проходить через плаценту и исчезать из сыворотки крови в течение первых 6 месяцев жизни у большинства детей.

Несколько исследований показали, что риск инфицирования ребенка имеет прямую связь с уровнем вирусной нагрузки у матери [12]. В 2008 г. на ежегодной встрече Американской ассоциации по изучению болезней печени были представлены результаты исследования E. Wiseman и соавт. [13], целью которого было выявление частоты и наиболее важных факторов риска трансмиссии вируса В от матери к ребенку. Для выполнения поставленной цели в период антенатального скрининга было выявлено 298 HBsAg-позитивных женщин. Из них 87 (29,2%) были HBeAg-позитивными, у 202 (67,8%) определялась HBV DNA. По уровню вирусной нагрузки женщины были распределены в следующие группы: 110 человек – менее 5 lg копий/мл, что составило 54,5%, 27 человек – от 5 до 8 lg копий/мл (13,4%) и 65 человек – более 8 lg копий/мл (32,2%). Всем новорожденным стандартно проводилась пассивно-активная иммунизация (специфический иммуноглобулин и вакцина против вируса гепатита В). На 9-м месяце жизни было обследовано 124 младенца и выявлено 3 случая вертикальной трансмиссии. Матери всех этих младенцев были HBeAg-позитивными и имели высокий уровень HBV DNA (более 8 lg копий/мл). Двое из 3 младенцев были инфицированы диким типом вируса гепатита В и имели аналогичную изолятам их матерей последовательность HBsAg. Третья пара мать–дитя имела вариант S-гена (sD144T). Следует отметить, что именно эта последовательность ассоциируется с неудачной активно-пассивной иммунизацией. Оставшиеся младенцы (121) были HBsAg-негативными и анти-HBs-позитивными.

В целом частота передачи вируса гепатита В детям от HBV DNA-позитивных матерей составила 2,4% (3 из 124), от HBeAg-позитивных женщин – 5,5% (3 из 55), от женщин с очень высокой вирусной нагрузкой (более 8 lg копий/мл) – 7,2%. Женщины с уровнем вирусной нагрузки менее 8 lg копий/мл не передавали вирус своим детям. Вывод, который авторы делают на основании выполненного исследования, заключается в том, что наиболее высокий риск вертикального пути передачи вируса существует у HBeAg-позитивных женщин с высокой вирусной нагрузкой (более 8 lg копий/мл)

Роль высокой вирусной нагрузки у матери как основного фактора риска инфицирования ребенка показана также в исследовании R. del Canho и

соавт. [2]. С 1982 по 1992 г. в Нидерландах 705 новорожденных от HBsAg-позитивных матерей были включены в программу вакцинации и получили пассивно-активную иммунизацию в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (тестировалось время начала вакцинации, количество инъекций иммуноглобулина против вируса В и т. д.) с последующим метаанализом. Восемь младенцев (1,1%) – все рожденные от HBeAg-позитивных матерей – стали носителями HBsAg в течение первого года жизни. Частота эффективной пассивно-активной иммунизации к 12-му месяцу жизни всех младенцев, рожденных от HBeAg-позитивных матерей, составила 92%. При их разделении в зависимости от уровня вирусной нагрузки матери оказалось, что частота вирусной защиты составляет 100%, если уровень HBV DNA менее 150 пг/мл, и 68%, если он более 150 пг/мл.

Как одна из концепций рассматривается возможность инфицирования плода при амниоцентезе. В проспективном исследовании C.V. Towers и соавт. [10] у HBsAg-позитивных беременных женщин амниотическая жидкость и кровь из пуповины плода анализировались на HBsAg и ДНК вируса В (HBV DNA). Сравнение проводилось с результатами анализа крови из пуповины плода тех женщин, которым амниоцентез не проводился. Во всех образцах исследовались HBsAg и HBV DNA. Всего была выявлена 121 HBsAg-позитивная беременная женщина. Получены следующие результаты. В группе из 72 женщин без амниоцентеза в 18% случаев в пуповинной крови обнаруживался HBsAg, в 4% – HBV DNA. В группе из 47 женщин с амниоцентезом во время беременности из 47 образцов амниотической жидкости 32% были HBsAg-позитивными, но при этом тест на HBV DNA у всех был отрицательным. При исследовании крови из пуповины плода (у 30 женщин) в 27% случаев найден HBsAg, тест на HBV DNA у всех был отрицательным. Вывод, который делают авторы, заключается в том, что HBV DNA редко присутствует в пуповинной крови и не выявляется в амниотической жидкости. Этот факт позволяет предположить, что внутриутробная передача вируса происходит редко, риск инфицирования вирусом гепатита В при амниоцентезе представляется низким. Относительно HBsAg можно высказать гипотезу, что он подобно другим белкам (например, альфа-фетопротеину) может проходить через плацентарный барьер. Рекомендации по проведению амниоцентеза женщинам, инфицированным вирусом гепатита В, дискутируются.

Очень важен вопрос о способе деторождения, поскольку дети инфицируются от своих матерей преимущественно во время родов. Если ребенку проводится полноценная иммунопрофилактика, то выполнение кесарева сечения не приводит к

существенному уменьшению риска заражения. Однако в систематическом обзоре, проведенном J. Yang и соавт. [15], кесарево сечение по выбору женщины и вагинальное деторождение сравнивалось в аспекте трансмиссии вируса В. Авторы использовали регистр контролируемых исследований группы Cochrane, PUBMED, EMBASE и т. д. В итоге было выделено 4 рандомизированных исследования с участием 789 женщин. Основываясь на правилах проведения метаанализа, было показано, что кесарево сечение по выбору женщины в сравнении с вагинальным рождением ребенка может эффективно, с высокодостоверной разницей ($p=0,000001$), уменьшать степень трансмиссии вируса В от матери к ребенку (10,5% против 28%). Поэтому в тех случаях, когда невозможно выполнить иммунопрофилактику сразу после рождения ребенка, проведение кесарева сечения может уменьшить риск вертикальной трансмиссии.

Правильно иммунизированные дети могут вскармливаться грудным молоком. Такой вывод был сделан на основании исследования J.V. Hill и соавт. [3], в котором 369 новорожденных от инфицированных вирусом В матерей были пассивно и активно иммунизированы. Затем проведено сравнение 101 ребенка на грудном вскармливании с 268 детьми на искусственном вскармливании. Никакой разницы в частоте инфицирования этих детей не получено. При успешной иммунизации также не произошло инфицирования ни одного ребенка от НВeAg-положительных матерей в случаях грудного вскармливания.

Важный аспект данной проблемы касается возможности уменьшить риск вертикального инфицирования ребенка путем назначения противовирусной терапии во время беременности. Этому было посвящено несколько контролируемых исследований. Одно из них было представлено в 2004 г. на встрече Американской ассоциации по изучению печени, а затем опубликовано в 2009 г. W.M. Хи и соавт. [14]. Цель рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования — ответ на вопрос: может ли лечение ламивудином в течение последних недель беременности уменьшить перинатальную трансмиссию вируса гепатита В от матерей с высоким уровнем вирусемии. Женщины были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ламивудин в дозе 100 мг в сутки с 32-й недели беременности до 4-й недели послеродового периода (150 человек), а вторая — плацебо в тот же отрезок времени. Новорожденные сразу получали рекомбинантную вакцину против вируса гепатита В с/без НВlG и наблюдались в течение 52 нед.

Изучение фармакокинетики ламивудина показало, что он широко распределяется в жидкостной составляющей человеческого тела. У беременных женщин концентрации ламивудина сравнимы с

такowymi в сыворотке матери, амниотической жидкости, пуповине и сыворотке плода, что свидетельствует о свободном проникновении лекарства через плаценту. У рожениц ламивудин выделяется с молоком.

Среди новорожденных от матерей, принимавших ламивудин, 56 детей получили вакцину в комбинации с НВlG (фактически вакцина+НВlG+ламивудин), а 26 — только вакцину (фактически вакцина+ламивудин). Среди новорожденных от матерей, принимавших плацебо, 59 получили вакцину в комбинации с НВlG (фактически вакцина+НВlG+плацебо). Через 52 нед в группе, получавшей схему «вакцина+НВlG+ламивудин», количество НВsAg-положительных детей было достоверно ниже, чем в группе со схемой «вакцина+НВlG+плацебо»: 10 из 56 (18%) против 23 из 59 (39%) соответственно ($p=0,014$). Аналогичная зависимость отмечена также для положительных определений НВV DNA: 11 из 56 (20%) против 27 из 59 (46%); $p=0,003$. Никаких побочных действий ламивудина ни у принимавших его матерей, ни у их младенцев не наблюдалось. Результаты исследования свидетельствуют о снижении частоты передачи вируса гепатита В вертикальным путем от матерей с высокой вирусной нагрузкой при условии активно-пассивной иммунизации детей.

В исследовании M. van Zonneveld и соавт. [11] 8 женщин с высокой вирусемией (НВV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ геном-эквивалентов/мл) в течение последнего месяца беременности принимали 150 мг ламивудина в день. Затем у их детей при рождении, а также на 3, 6 и 12-м месяцах жизни исследовались НВV DNA, НВsAg, анти-НВs и анти-НВс. В качестве контроля (история предыдущих исследований) использовались ранее полученные данные аналогичных показателей у 24 детей, рожденных от нелеченных НВsAg-положительных женщин также с высокой вирусной нагрузкой (НВV DNA $\geq 1,2 \times 10^9$ геном-эквивалентов/мл). Все дети получали пассивно-активную иммунизацию и наблюдались в течение 12 мес. В группе женщин, леченных ламивудином, один из 8 детей к 12-му месяцу жизни был НВsAg- и НВV DNA-положительным (12,5%). У остальных 7 отмечалась сероконверсия, сохранившаяся к 12-му месяцу жизни. Среди нелеченных женщин перинатальная трансмиссия составила 28%. Вывод: лечение беременных женщин с высокой вирусемией на последнем месяце беременности может уменьшить число младенцев с неэффективной вакцинацией.

В настоящее время для лечения гепатита В используются более мощные в сравнении с ламивудином противовирусные препараты из группы аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Если врач назначает такое лечение во время беременности, то рассматривается вопрос, какому препарату отдать предпочтение. Существует перечень категорий

безопасности лекарственных средств, одобренных FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в аспекте применения у беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита В. Категория «А» означает, что контролируемые исследования у женщин не показывают риска для плода или он кажется маловероятным. При категории «В» животная модель не показала риска для плода, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось либо на животной модели выявлялся побочный эффект (за исключением снижения фертильности), что не было подтверждено в контролируемых исследованиях на людях. При отнесении препарата к категории «С» предполагается следующее: животные модели показали побочные эффекты у плода (тератогенные или вызывающие гибель эмбриона и др.); нет данных контролируемых исследований у женщин либо результаты исследований у женщин, а также на животной модели недоступны. Препараты могут назначаться только в случае преобладания положительных эффектов для плода в сравнении с потенциальным риском. Категория «D» означает, что существует очевидный риск для плода, но положительные эффекты для беременных женщин его превышают (например, препарат необходим в жизнеугрожающей ситуации или при серьезном заболевании у женщины, когда более безопасные для плода препараты не могут применяться или неэффективны). И, наконец, категория «Х» означает, что исследования на животных моделях или людях показали патологическое влияние на плод либо подтвержденный риск для него; риск использования препарата у беременных женщин превышает любые возможные положительные эффекты. Препарат противопоказан беременным и планирующим беременность женщинам.

Препараты интерферона и перечисленные аналоги нуклеозидов за исключением телбивудина и тенофовира относятся к категории «С». Среди зарегистрированных в РФ аналогов нуклеозидов

только телбивудин (Себиво) имеет категорию «В», что означает отсутствие риска для плода на животной модели, однако результаты контролируемых исследований у беременных женщин на сегодняшний день еще недоступны [4]. Эти данные делают перспективным изучение эффективности телбивудина (Себиво) в лечении беременных женщин с высокой вирусемией, а также применение препарата у женщин, планирующих беременность.

Подводя итог, приводим рекомендации по ведению женщин, инфицированных вирусом гепатита В и планирующих беременность, разработанные Н. Wedemeyer и соавт. [1].

- Женщины с «мягким» течением заболевания и низкой вирусемией
 - ▶ Беременность до противовирусного лечения.
- Женщины с «умеренной» активностью гепатита без признаков цирроза
 - ▶ Лечение до беременности, при достижении ответа прекращение лечения до наступления беременности.
- Женщины с «выраженной» стадией заболевания печени
 - ▶ Лечение до и во время беременности, продолжение лечения после рождения ребенка.
- Женщины с «мягким» течением заболевания и высокой вирусемией
 - ▶ Лечение в последнем триместре беременности препаратами категории «В».

Заключение

Наилучшая профилактика вертикальной трансмиссии вируса гепатита В – это комбинация активной и пассивной иммунизации младенцев. Уровень вирусемии у матери ассоциируется с риском передачи вируса гепатита В ребенку. Планирование беременности необходимо обсуждать с женщиной детородного возраста перед началом противовирусного лечения.

Список литературы

1. Cornberg M., Protzer U., Dollinger M.M. et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – Vol. 15. (suppl. 1). – P. 1–21.
2. Del Canho R., Grosheide P.M., Mazel J.A. et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity // *Vaccine.* – 1997. – Vol. 15 (15). – P. 1624–1630.
3. Hill J.B., Sheffield J.S., Kim M.J. et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, N 6. – P. 1049–1052.
4. http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html.
5. Li X.M., Ma L., Yang Y.B. et al. Clinical characteristics of fulminant hepatitis in pregnancy // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11 (29). – P. 4600–4603.
6. Mahtab M.A., Rahman S., Khan M. et al. Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2008. – Vol. 7. – P. 161–164.
7. Rawal B.K., Parida S., Watkins R.P. et al. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, N 8737. – P. 364.
8. Ter Borg M.J., Leemans W.F., de Man R.A., Janssen H.L. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery // *J. Viral. Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 37–41.
9. Terrault N.A., Jacobson I.M. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy // *Semin. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 27 (suppl. 1). – P. 18–24.

10. *Towers C.V., Asrat T., Rumney P.* The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184, N 7. – P. 1514–1518.
11. *Van Zonneveld M., van Nunen A.B., Niesters H.G.* et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection // *J. Viral. Hepat.* – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 294–297.
12. *Wang Z., Zhang J., Yang H.* et al. Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 71, N 3. – P. 360–366.
13. *Wiseman E., Fraser M.A., Holden S.* et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: viral load and HBeAg status are significant risk factors // *Hepatology.* – Vol. 48, N 4 (suppl). – P. 676.
14. *Xu W.M., Cui Y.T., Wang L.* et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Viral. Hepat.* – 2009. – Vol. 16, N 2. – P. 94–103.
15. *Yang J., Zeng X.M., Men Y.L., Zhao L.S.* Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review // *Virol. J.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 100.
16. *Yang Y.B., Li X.M., Shi Z.J., Ma L.* Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10 (15). – P. 2305–2306.