

12. Norkus A., Domarkiene S., Šulcaite R. et al. // Lietuvos Endokrinol. — 2002. — Vol. 1, 2. — P. 60–66.
13. Sapagovas J., Vilkauskas L., Rašymas A., Šaferis V. // Informatikos ir Matematinės Statistikos Pradmenys. — 2000. — P. 96.
14. Sato Y., Komatsu M., Katakura M. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19. — P. 566–571.
15. WHO/NCD/NCS/99.2: Definition, Diagnosis and Classification at Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification at Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999. — P. 59.
16. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
17. Winzer C., Wagner O., Festa A. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1721–1727.
18. Zethelius B., Hales C. N., Lithell H. O., Berne C. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1433–1438.
19. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 782–787.

Поступила 03.08.05

© А. УИРТ, 2006

УДК 615.272.4.03:616-056.52].036.8

А. Уирт

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСЕНИКАЛ (ОРЛИСТАТ): XXL-ИССЛЕДОВАНИЕ В СЕТИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ*

Городская клиника Бад-Ротенфельде, Германия

Постоянный рост числа больных с ожирением в последние годы представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. В Германии всего 1 из 3 жителей имеет индекс массы тела (ИМТ) ниже рекомендуемого критерия 25 кг/м² [1]. За последние 20 лет число детей и подростков с избыточной массой тела или ожирением увеличилось в 2 раза [2]. В решении проблемы эффективного лечения этой постоянно увеличивающейся категории населения должны участвовать как врачи общей практики, которые лечат пациентов с избыточной массой тела и ожирением без сопутствующих патологий, так и врачи из специализированных медицинских центров, в задачу которых входит лечение больных с сопутствующими заболеваниями и психосоциальными проблемами.

Эффективность орлистата — ингибитора фермента желудочно-кишечной липазы, который примерно на 30% снижает всасывание жиров, показана в большом числе рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. Так, в отчете Европейской многоцентровой исследовательской группы сообщается о снижении массы тела на 10,2% от исходной и уменьшение всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний через 2 года терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни [3]. Показана также эффективность орлистата в снижении массы тела и контроле гликемии у больных диабетом независимо от наличия или отсутствия показаний к применению инсулина [4, 5]. Результаты 4-летнего исследования использования ксеникала для профилактики диабета у больных с ожирением (XENDOS), в котором участвовали 3304 пациента, показали снижение относительного риска прогрессирования сахарного диабета 2-го типа при применении орлистата на 37% по сравнению с плацебо [6].

Как считают специалисты, снижение массы тела на 5% обеспечивает заметное улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни. Для пациентов с ИМТ 35 кг/м² целью терапии является сни-

жение массы тела более чем на 10% [7]. В нашем исследовании лечение пациентов с ожирением осуществляли врачи общей практики, которые в Германии ведут амбулаторный прием. Проведена оценка эффективности терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни в достижении указанных целевых уровней снижения массы тела в большом числе учреждений первичной медицинской помощи. Цель нашего исследования состояла не в оценке влияния орлистата на различные клинические показатели, а в оценке терапевтического результата лечения, проводимого в обычных условиях стандартной сети медицинской помощи.

Материалы и методы

Пациенты. Данное исследование проводили с марта 1999 г. по апрель 2000 г. в Германии в соответствии с требованиями Германской национальной службы здравоохранения, как определено законодательством этой страны. Врачам общей практики, которых посещали представители компании "Хоффманн-Ля Рош АГ", было предложено принять участие в этом исследовании. В соответствии с условиями проведения исследований врачи должны были лечить своих пациентов как обычно, без обязательного назначения какого-либо определенного препарата. Если врач назначал орлистат, то в этом случае требовалось следовать европейским инструкциям по применению, приведенным в аннотации на данный препарат. В исследование включали пациентов с показаниями к назначению орлистата (ИМТ ≥ 28 кг/м²). Наличие противопоказаний к применению орлистата являлось критерием исключения из протокола.

Лечение. При назначении орлистата всем пациентам было рекомендовано принимать препарат по 120 мг 3 раза в сутки с едой в сочетании с низкокалорийной диетой и увеличением физической активности. Продолжительность курса терапии орлистатом устанавливал лечащий врач по своему усмотрению. По условиям исследования, максимальная длительность лечения составляла 9 мес. Пациенты проходили контрольные обследования в на-

*Diabetes. Obesity and Metabolism. — 2005. — N 7. — P. 21–27.

чале исследования, через 2—4 нед (по желанию) и в конце периода лечения (примерно через 6—9 мес). Пациенты получили информационные материалы и могли обращаться с вопросами к ассистенту врача. По желанию, пациенты могли пройти специальную программу контроля массы тела ("КСЕНИКАЛ-кулейтед"), которая состояла из 8 групповых занятий по 60—90 мин в течение 8 мес и оплачивалась пациентами. На занятиях, которые проводили квалифицированные диетологи или терапевты, обсуждались такие вопросы, как причины и следствия ожирения, применение низкокалорийных диет, физиотерапия, а также регистрировались потребление жиров и масса тела пациентов. Больных, участвующих в программе контроля массы тела, обучали навыкам ведения дневника суточного потребления жиров с тем, чтобы снизить этот показатель примерно до 80 (желательно до 60) "жировых пунктов" (1 "жировой пункт" соответствует 1 г жиров).

В каждом медицинском учреждении, принимавшем участие в исследовании, массу тела определяли с округлением до 1 кг. Пациентов взвешивали без обуви, после опорожнения мочевого пузыря. Окружность талии измеряли посередине между нижней границей ребер и верхней границей остей подвздошных костей, окружность бедер (максимальная окружность над trochanter major) и рост определяли с точностью до ± 1 см. Измерение артериального давления (АД) проводили в соответствии с рекомендациями Международного гипертонического общества [8]. Лабораторные анализы выполняли в местных лабораториях.

Обследования. Эффективность и переносимость лечения, а также соблюдение пациентами лечебного режима оценивали лечащие врачи по 5-балльной шкале (отлично, очень хорошо, хорошо, удовлетворительно и неудовлетворительно). Кроме того, сами пациенты определяли состояние своего здоровья по той же шкале.

Сопутствующие заболевания диагностировали по клиническим критериям Германской медицинской ассоциации (сахарный диабет: уровень глюкозы в крови натощак более 126 мг/%; гипертония: систолическое/диастолическое АД более 140/90 мм рт. ст.; дислипидемия: холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/%, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 40 мг/% и триглицериды (ТГ) более 200 мг/%).

Мониторинг и регистрация данных. Врачи регистрировали демографические данные, диагнозы, сопутствующие заболевания и сочетанную терапию, данные медицинского анамнеза и клинические переменные, перечисленные выше, в стандартных формах.

Данные оценивали методами описательной статистики по средним значениям \pm стандартное отклонение, медианам, минимальным, максимальным значениям, абсолютным и относительным частотам при помощи программного пакета "Statistica", версия 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты

Пациенты и их исходные данные. Всего в данном исследовании (мегаисследование ксеникала, XXL) приняли участие 15 549 больных (11 131 женщина и 4418 мужчин). Большинство больных ($n = 15\ 201$) наблюдались у врачей первичной медицинской помощи ($n = 3631$), 348 больных — у госпитальных врачей ($n = 60$). Без учета места работы врача на одного терапевта в среднем приходилось примерно 4 больных.

Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Средний возраст больных составлял 48 лет, средняя продолжительность ожирения — 13,7 года. В прошлом многие больные пытались похудеть, однако снизить массу тела более чем на 5% и поддерживать ее на достигнутом уровне удалось менее 10% пациентов.

Примерно у половины больных наблюдалось 1 или 2 сопутствующих заболевания, у 1/3 больных — 3 сопутствующих заболевания и более (см. табл. 1). Гипертонией страдали 41%, дислипидемией 34% и сахарным диабетом 16% больных.

Период лечения и соблюдение лечебного режима. Пациенты получали лечение в среднем 7,1 мес. Первый контрольный визит проводился через 32 дня после начала терапии. В соответствии с планом исследования, лечащий врач мог назначать дополнительные обследования по своему усмотрению. Орлистат назначали в сочетании с низкокалорий-

Таблица 1
Демографические и исходные характеристики пациентов

Показатель	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
женщины	11131	71,6
мужчины	4418	28,4
Возраст, годы		
< 30	1063	6,8
30—39	2897	18,6
40—49	4646	19,9
50—59	4212	17,1
60 и более	2731	17,6
Ожирение в анамнезе:		
есть	11134	71,6
нет	3248	20,9
информация отсутствует	1167	7,5
Терапию ранее не получали	4544	29,2
Сопутствующие заболевания:		
нет/информация отсутствует	3024	19,5
1	4289	27,6
2	3423	22,0
3	2439	15,7
4	1371	8,8
5—9	1003	6,4
Тип сопутствующих заболеваний*:		
гипертония	6331	40,7
дислипидемия	5249	33,8
диабет	2443	15,7

Примечание. * Данные основаны на исходной оценке исследователя. Указаны только те сопутствующие заболевания, по которым достигнуто улучшение.

Таблица 2

Влияние орлистата на массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер у больных

Показатель	Все больные (n = 15 138)				Женщины (n = 10 815)		Мужчины (n = 4323)	
	до лечения	после лечения	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %
Масса тела, кг	99,2	88,5	-10,78 ± 6,94	-10,7	-10,30 ± 6,51	-10,7	-11,96 ± 7,8	-10,7
ИМТ, кг/м ²	34,7	31,0	-3,76 ± 2,38	-10,7	-3,75 ± 2,36	-10,7	-3,78 ± 2,43	-10,7
Окружность талии ¹ , см	114,6	106,6	-8,24 ± 8,37	-7,0	-7,91 ± 8,42	-6,9	-9,02 ± 8,19	-7,2
Окружность бедер ² , см	116,4	110,6	-6,18 ± 7,17	-5,1	-6,55 ± 7,09	-4,4	-5,30 ± 7,28	-5,4

Примечание. * — $p < 0,0001$ при сравнении всех показателей до и после лечения. ¹ — женщины — 8036, мужчины — 3342; ² — женщины — 7723, мужчины — 3240.

ной диетой 73% больных и/или с физической нагрузкой 53% больных. Всего 12% больных получали орлистат без дополнительных мер контроля массы тела.

В конце периода наблюдения данные о массе тела были зарегистрированы у 15 138 (99%) больных. У остальных пациентов отсутствовали единичные параметры, поэтому сделать заключение о реальном отсеке больных не представлялось возможным. Врачи оценили комплаентность больных положительно более чем в 80% случаев (оценка "отлично" дана 21,3% больных, "очень хорошо" — 31,8%, "удовлетворительно" — 107%, "неудовлетворительно" — 5,1%, нет оценки у 1,1% пациентов).

Снижение массы тела и общая эффективность орлистата. За период исследования снижение массы тела больных в результате применения орлистата составило в среднем 10,7%. Снижение массы тела в абсолютных значениях у мужчин было более выраженным, чем у женщин, однако в процентном отношении результаты были сопоставимыми. В среднем ИМТ снизился на 3,76 кг/м². Также отмечено уменьшение окружности талии и бедер (табл. 2).

Не менее 5% снижения массы тела по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано у 87% больных, у 50% пациентов оно составило не менее 10% (рис. 1). Максимальный эффект отмечался в тех случаях, когда терапия орлистатом сочеталась со всеми дополнительными мероприятиями, т. е. участием в программе "КСЕНИКАЛ-кулейтед" в комбинации с низкокалорийной диетой и физической нагрузкой. Как и ожидалось, у больных, получавших орлистат без дополнительных мер контроля массы тела, эффективность терапии была менее выраженной, однако и в этом случае среднее снижение массы тела составило $9,4 \pm 7,5\%$. Применение различных комбинаций терапевтических мероприятий по снижению массы тела приводило к промежуточным результатам (табл. 3).

У большинства (86,5%) больных врачи оценили эффект лечения как положительный ("хорошо" — у 30,9%, "очень хорошо" — у 33,5% и "отлично" — у 22,1%), у 8,7% пациентов — как "удовлетворительный" и у 4,2% — как "неудовлетворительный". Информация об эффективности лечения отсутствовала у 0,5% больных.

Влияние орлистата на сопутствующие заболевания. Орлистат положительно влиял на уровень липидов и глюкозы в крови и АД. В среднем достиг-

нуто выраженное снижение уровня липидов в крови (рис. 2, а). Отмечено снижение уровня ХС ЛПНП и повышение — ХС ЛПВП: в результате среднее значение отношения ЛПНП/ЛПВП снизилось на 15,4%. Систолическое/диастолическое АД в среднем снизилось на 8,7/5,1 мм рт. ст. (см. рис. 2, б), а ЧСС — в среднем на 3,0 в 1 мин. Уровень глюкозы в крови снизился в среднем на 7,5% (см. рис. 2, в).

Положительный эффект лечения был наиболее выраженным у пациентов с сопутствующими ожирению заболеваниями. У больных с дислипидемией отмечалось значительное снижение общего ХС (14%), ХС ЛПНП (14%) и ТГ (18%), уровень ХС ЛПВП повысился на 13% (см. рис. 2, а). У больных гипертонией систолическое АД снизилось с 155,0 мм рт. ст. в начале исследования до 142,1 мм рт. ст. (-12,9 мм рт. ст.) через 7 мес наблюдения, диастолическое — соответственно с 92,2 до 84,6 мм рт. ст. (см. рис. 2, б). У больных сахарным диабетом к концу исследования отмечалось снижение уровня глюкозы в крови на 15% по сравнению с исходным, равным 155 мг/% (см. рис. 2, в).

У некоторых пациентов стало возможным снижение дозы или полная отмена сочетанной медикаментозной терапии: 31% больных с дислипидемией прекратили прием препаратов для снижения уровня липидов, 15% — снизили дозы назначенных препаратов. Кроме этого, 18% больных гипертони-

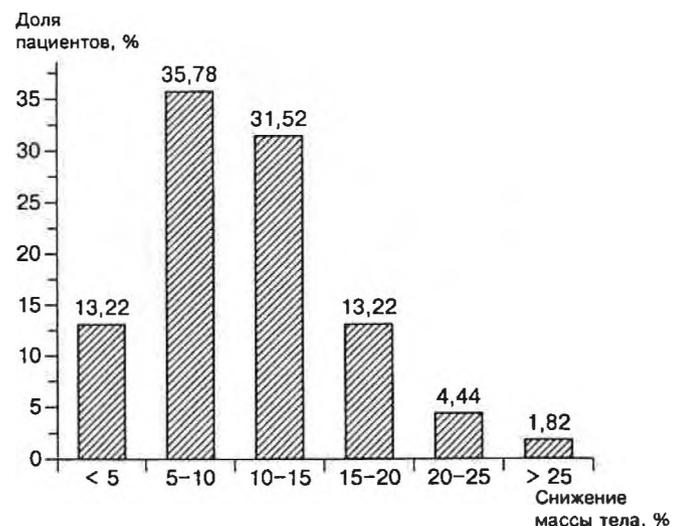


Рис. 1. Снижение массы тела после лечения орлистатом.

Снижение массы тела в зависимости от дополнительных мер

Наличие дополнительных мер	Дополнительные меры			Число больных*	Масса тела, кг ($M \pm m$)		Относительное изменение массы тела, % ($M \pm m$)
	низкокалорийная диета	физическая активность	программа "КСЕ-НИ-КАЛкулейтед"		до лечения	после лечения	
Нет	Нет	Нет	Есть	795	98,6 ± 17,3	87,9 ± 16,3	-10,8 ± 5,8
Нет	Нет	Есть	Нет	627	98,1 ± 16,7	87,7 ± 15,9	-10,6 ± 6,0
Нет	Нет	Есть	Есть	388	98,7 ± 16,7	87,7 ± 15,1	-11,1 ± 5,2
Нет	Есть	Нет	Нет	2659	99,0 ± 17,9	89,5 ± 16,6	-9,5 ± 5,9
Нет	Есть	Нет	Есть	1163	100,7 ± 17,8	90,0 ± 16,2	-10,5 ± 5,2
Нет	Есть	Есть	Нет	4142	99,1 ± 17,0	87,7 ± 15,3	-11,4 ± 5,6
Нет	Есть	Есть	Есть	2682	99,2 ± 17,9	87,1 ± 15,9	-12,0 ± 5,8
Есть	Нет	Нет	Нет	1856	99,1 ± 17,8	89,7 ± 17,3	-9,4 ± 7,5

Примечание. * Для 189 больных информация о дополнительных мерах контроля массы отсутствует; для 637 пациентов приняты различные комбинации с другими программами.

ей прекратили прием антигипертензивных средств, а еще 8% — снизили дозы этих препаратов. Среди больных диабетом лекарственную терапию отменили у 16% и снизили дозу у 16% пациентов.

Переносимость орлистата. Специалисты оценили переносимость орлистата как хорошую более чем у 90% пациентов (оценка "отлично" дана 21,3% больных, "очень хорошо" — 34,4%, "хорошо" — 36,7%, "удовлетворительно" — 5,4%, "неудовлетворительно" — 1,3%, нет оценки у 1% больных). На хорошую переносимость орлистата также указывала оценка пациентами общего состояния здоровья. При заключительном обследовании общее состояние здоровья оценили как "хорошее", "очень хорошее" или "отличное" 88,7% больных по сравнению с 40,4% до начала лечения. "Удовлетворительное" и "неудовлетворительное" состояние здоровья после лечения зарегистрировано всего у 9,4% больных по сравнению с 59% до лечения. Всего улучшение состояния здоровья отметили 65,1%, отсутствие изменений — 33,4% пациентов, и всего 1,5% больных считали, что их здоровье ухудшилось.

Неблагоприятные явления зарегистрированы у 1,5% ($n = 234$) больных, в основном они состояли в нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта. Чаще всего наблюдались диарея и жидкий стул ($n = 64$), жирный стул ($n = 50$), метеоризм ($n = 23$) и тошнота ($n = 7$). После окончания курса лечения более половины (62,2%) пациентов пожелали продолжить прием орлистата.

Обсуждение

Проведенное исследование орлистата явилось самым крупным в естественных условиях; оно подтвердило эффективность орлистата в сочетании с изменением образа жизни, показанную ранее в условиях контролируемых исследований [3, 6, 9] и в условиях обычной практики [10]. Достигнутое существенное снижение массы тела (10,7%; 10,8 кг) было сопоставимым со снижением массы тела в контролируемых исследованиях орлистата в сочетании с существенным изменением образа жизни [3, 9]. Снижение массы тела не менее чем на 5%, зарегистрировано у 87% больных, причем у 51% па-

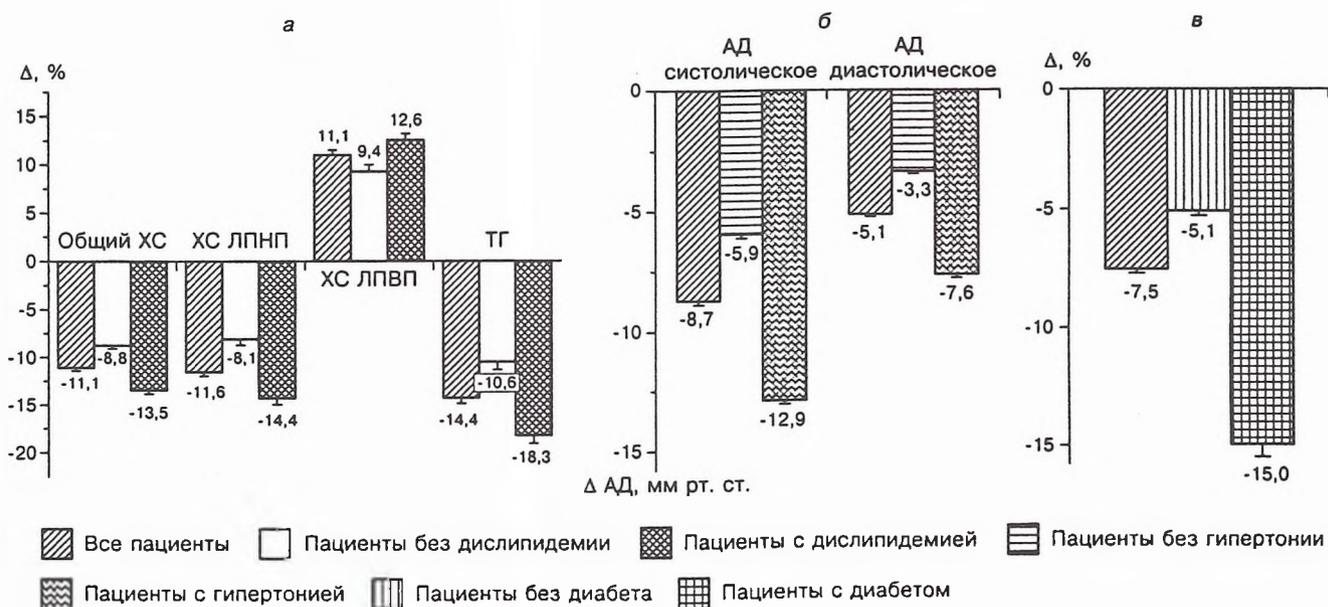


Рис. 2. Влияние лечения орлистатом на уровень липидов в крови (а), АД (б) и уровень глюкозы в крови (в).

циентов снижение составляло 10% и более; различий в уровнях этого показателя у мужчин и женщин не зарегистрировано. Эти результаты показывают, что применение орлистата в обычной медицинской практике в сочетании с изменением образа жизни является таким же эффективным методом, как и лечение в специализированных центрах, которое связано с большими расходами на немедикаментозную терапию.

Снижение массы тела было одинаковым у больных сахарным диабетом (10,1%) и без него (10,7%). В ранее проведенных клинических исследованиях снижение массы тела у пациентов без диабета было более выраженным (-10,3 кг) [3], чем у больных диабетом, получавших пероральную терапию (-4,6 кг) или инсулин (-6,2 кг) [4, 11]. С целью сравнения результатов, полученных у больных диабетом и без него, и получения репрезентативных данных в наш протокол было включено достаточно большое число больных диабетом [12–14], у которых лечение приводило к клинически значимому снижению гликемии — на 27 мг/% (15%).

Лечение приводило к значительному снижению уровня липидов в крови, особенно у больных с дислипидемией. Снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП составило 14%, уровень ХС ЛПВП повысился на 13%, атерогенное соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшилось на 18%. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в предыдущих контролируемых исследованиях, особенно у больных диабетом [15].

Зафиксировано также значительное снижение систолического и диастолического АД. Как показал метаанализ данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, у 628 больных ожирением с гипертензией терапия орлистатом в сочетании с изменением образа жизни приводила к снижению систолического и диастолического АД соответственно на 9,4 и 7,7 мм рт. ст. [16]. Как и в нашем исследовании, ЧСС снизилась на 3 в 1 мин, а произведение систолического давления и ЧСС (важный показатель потребления кислорода миокардом) снижалось в среднем на 10% [16].

Снижение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождалось уменьшением потребности в сочетанной терапии. Примерно 1/6 часть больных гипертензией и диабетом прекратили прием соответственно антигипертензивных или пероральных противодиабетических средств. Каждый пациент с дислипидемией прекратил прием препаратов для снижения уровня липидов. Необходимо отметить, что по условиям протокола ни пациенты, ни врачи не получали инструкций специально снижать потребление препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Та-

ким образом, орлистат позволяет снизить затраты на сочетанную терапию при лечении ожирения, хотя формальный анализ для подтверждения этого предположения не проводился.

Заключение

В данной работе представлены результаты самого крупного исследования орлистата в реальных условиях обычной клинической практики, в котором приняло участие большое число пациентов с избыточным весом или ожирением. Эти результаты показали возможность эффективного снижения степени тяжести сопутствующих заболеваний в результате применения орлистата. Полученные данные продемонстрировали, что снижение массы тела и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было сопоставимым с результатами рандомизированных контролируемых исследований. Таким образом, лечение ожирения может проводиться врачами общей практики так же эффективно, как и в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergmann K. E., Mensink G. B. M. // *Gesundheitswesen.* — 1999. — Bd. 61. — S. 115–120.
2. Kromeyer-Hauschild K., Zellner K., Jaeger U., Hoyer H. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1999. — Vol. 23. — P. 1143–1150.
3. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 167–172.
4. Kelley D. E., Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1033–1041.
5. Miles J. M., Leiter L., Hollander P. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 1123–1128.
6. Torgerson J. S., Hauptman J., Boldrin M. N., Sjostrom L. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 155–161.
7. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic* // *Wld Hlth Org. Tech. Rep. Ser.* — 2000. — Vol. 894. — P. i-xii; 1–253.
8. World Health Organization. *International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee* // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
9. Davidson M. H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. // *J. A. M. A.* — 1999. — Vol. 281. — P. 235–242.
10. Rissanen A., Lean M., Rossner S. et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27. — P. 103–109.
11. Hanefeld M., Sachse G. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2002. — N 4. — P. 415–423.
12. Fujioka K., Seaton T. B., Rowe E. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2002. — N 2. — P. 175–187.
13. James W. P. T., Astrup A., Finer N. et al. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 2119–2123.
14. Anderson J. W., Konz E. C., Frederich R. C., Wood C. L. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 74. — P. 579–584.
15. Muls E., Kolanowski J., Scheen A. et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2001. — Vol. 25. — P. 1713–1721.
16. Sharma A. M., Golay A. // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20. — P. 1873–1878.

Поступила 20.02.06