

Л.В. Хіміон, д.м.н., Т.О. Ситюк, к.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н., Н.В. Кіча, к.м.н., кафедра сімейної медицини
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ефективність і безпека застосування комбінації амброксолу гідрохлориду з карбоцистеїном у комплексному лікуванні гострих запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) посідають провідне місце у структурі захворюваності дитячого та дорослого населення в Україні та світі. Щорічно в різних країнах реєструються від 10 до 130 млн випадків ГРЗ. В Україні на цю патологію щороку хворіють близько 10-14 млн осіб, що становить 95% від усіх зареєстрованих випадків інфекційних захворювань, і в середньому в 40-50% пацієнтів ГРЗ ускладнюється гострим бронхітом. Тому найчастішою причиною звернення дорослого населення до сімейного лікаря в разі ГРЗ є катаральний синдром, який супроводжується кашлем [1, 3].

Кашель є складною рефлекторною реакцією, спрямованою на відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів при будь-яких її порушеннях. Ступінь тяжкості та тривалість гострого кашлю істотно різняться залежно від етіології, вихідного стану дихальних шляхів, наявності хронічних захворювань та індивідуальних особливостей пацієнта. Досить часто на початкових стадіях хворі лікуються домашніми засобами й не звертаються по медичну допомогу, проте при виражених симптомах, болісному кашлі, що суттєво впливає як на денну активність, так і на сон, більшість пацієнтів звертається до сімейного лікаря.

Виведення бронхіального секрету забезпечується перистальтичними скорочуваними рухами дрібних бронхів і війок миготливого епітелію. У здорової людини за добу утворюється від

10-15 до 100-150 мл бронхіального секрету. Процес утворення секрету та його виведення є одними із захисних функцій органів дихання. У клінічній практиці зазвичай користуються терміном «мокротиння» – це суміш бронхіального секрету та слини. Підвищення в'язкості мокротиння порушує координовану роботу мукоциліарного кліренсу (МЦК). Функція миготливого епітелію страждає від впливу бактеріальних і вірусних, хімічних токсинів. У результаті порушення дренажної функції бронхів рефлекторно виникає кашель, роль якого полягає у фізіологічному очищенні дихальних шляхів від патологічних речовин. Однак, на відміну від МЦК, кашель має лише допоміжне значення в очищенні трахеобронхіального дерева. Кашель є початковим етапом у ланцюгу механізмів, які спрямовані на поліпшення роботи МЦК [2, 4, 6, 7].

За умови катарального синдрому, що супроводжує ГРЗ, у бронхолегеневій системі під впливом запалення змінюються фізіологія утворення слизу, його фізико-хімічні властивості. При цьому погіршується відділення слизу та, як наслідок, збільшується накопичення його в дихальних шляхах, що часто призводить до наступного приєднання бактеріальної інфекції. Тому в комплексне лікування хворих на ГРЗ верхніх дихальних шляхів включають лікарські засоби, котрі сприяють зниженню в'язкості й еластичності, що може не лише полегшити симптоми й покращити суб'єктивний стан хворого, а й запобігти розвитку бактеріальних ускладнень.

Для поліпшення дренажної функції бронхів використовують мукоактивні препарати – муколітики та мукорегулятори (амброксол, карбоцистеїн тощо). Ці препарати зменшують в'язкість мокротиння, покращують мукоциліарний транспорт і зменшують адгезію бактерій до епітелію дихальних шляхів, а деякі з них мають протизапальні й антиоксидантні властивості [5-8]. Прямі антиоксидантні властивості мукоактивних

препаратів (ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу) пов'язані з їх здатністю взаємодіяти з електрофільними групами вільних радикалів, що сприяє регресії запального процесу. Одним із найчастіше використовуваних мукоактивних препаратів є амброксол – лікарський засіб, який належить до класу муколітиків, доведено впливає на фізіологічну продукцію та транспортування слизу в бронхах із багатофакторним механізмом дії (стимулювання синтезу сурфактанту та трахеобронхіального секрету, пригнічення запальних реакцій, підвищення ефективності МЦК). Окрім того, в сучасних експериментальних дослідженнях продемонстровано протівірусний ефект амброксолу [9], а в клініці показано знеболювальний ефект [10]. Карбоцистеїн являє собою похідне цистеїну, зменшує число келихоподібних клітин і знижує секрецію слизу, нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних



Л.В. Хіміон



Т.О. Ситюк



С.В. Данилюк



Н.В. Кіча

Таблиця 1. Модифікована шкала Медичної дослідницької ради для визначення характеру та ступеня задишки

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, чи з'являється необхідність зупинки при ходьбі у своєму темпі рівню місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань приблизно 100 м або через декілька хвилин ходьби рівню місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку чи з'являється при одяганні й роздяганні

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Група 1 (n=16)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=10)
Гострий початок захворювання	16 (100%)	20 (100%)	10 (100%)
Ознаки інтоксикаційного синдрому (головний біль, слабкість, біль у м'язах)	9 (56,3%)	11 (55,0%)	4 (40,0%)
Осиплість голосу	5 (31,3%)	3 (15,0%)	2 (20,0%)
Болючість за грудиною при кашлі	11 (68,8%)	6 (30,0%)	5 (50,0%)
Температура тіла (% хворих)			
<37 °С	2 (12,5%)	4 (20,0%)	–
37-38 °С	10 (62,5%)	14 (70,0%)	7 (70,0%)
>38 °С	4 (25,0%)	2 (10,0%)	3 (30,0%)
Скарги (бали/добу)			
кашель	2,37±0,62	2,17±0,75	2,24±0,59
задишка	1,64±0,56	1,55±0,60	1,58±0,61
характер мокротиння	0,42±0,56	1,44±0,51	0,9±0,58
кількість мокротиння	0,40±0,51	1,49±0,54	0,86±0,50
закладеність носа / ринорея	1,74±0,69	1,65±0,60	1,57±0,54
чхань	1,61±0,43	1,70±0,54	1,89±0,62
Біль у горлі, гіперемія слизової оболонки ротоглотки	13 (81,3%)	11 (73,3%)	7 (70,0%)
Аускультативно жорстке дихання	9 (56,2%)	7 (35,0%)	6 (60,0%)
Аускультативно наявність бронхіальних хрипів	7 (43,8%)	13 (65,0%)	4 (40,0%)

Таблиця 3. Результати лабораторного обстеження хворих на початку дослідження

Показник	Група 1 (n=16)	Група 2 (n=20)	Група 3 (n=10)
Загальний аналіз крові			
Гемоглобін, г/л	133,3±11,53	138,5±12,1	135,47±10,98
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,60±0,61	4,52±0,58	4,33±0,59
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	7,92±1,63	7,38±1,44	8,02±1,60
паличкоядерні, %	3,73±1,16	4,68±1,26	4,44±1,15
сегментоядерні, %	61,30±4,30	64,84±4,72	62,30±4,59
Еозинофіли, %	2,20±1,15	1,85±1,05	2,26±1,16
Лімфоцити, %	43,34±6,49	41,95±4,72	40,91±5,76
Моноцити, %	7,95±2,12	7,42±3,28	7,96±3,31
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	253,53±56,35	268,12±50,5	271,49±49,28
ШОЕ, мм/год	8,1±2,48	8,7±2,24	7,92±2,60
Біохімічний аналіз крові			
АлТ, Од/л	26,73±5,92	19,36±6,95	21,57±6,54
АсТ, Од/л	27,53±4,14	24,94±9,65	26,38±7,33
ГГТП, Од/л	33,2±8,42	30,88±9,31	31,24±8,62
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,6±3,87	12,27±2,78	13,91±3,17
Креатинін, мкмоль/л	69,81±11,29	68,25±6,79	70,24±8,72
Сечовина, ммоль/л	3,55±1,19	3,34±1,55	3,02±1,34
Загальний аналіз сечі			
рН	5,73±0,7	5,62±0,42	6,04±0,59
Густина	1016,93±5,82	1019,24±4,23	1021,36±3,94
Глюкоза	не виявлено	не виявлено	не виявлено
Білок	0,015±0,02	0,011±0,03	0,009±0,02
Білірубін	не виявлено	не виявлено	не виявлено
Лейкоцити	у межах норми	у межах норми	у межах норми
Еритроцити	у межах норми	у межах норми	у межах норми

сіаломуцинів бронхіального секрету, відновлює в'язкість та еластичність слизу. Він сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує структуру, активує діяльність миготливого епітелію, покращує МЦК [4]. Доведено наявність у карбоцистеїну протівірусної дії та його здатність до пригнічення синтезу протизапальних цитокінів [9].

Зважаючи на вищевикладене, викликає інтерес дослідження ефективності застосування фіксованої комбінації вказаних препаратів для лікування запальних захворювань дихальних шляхів із кашлем.

Мета дослідження: визначення ефективності та безпеки застосування комбінації амброксолу гідрохлориду та карбоцистеїну (препарат Пектолван Ц виробництва АТ «Фармак», Україна) в комплексному лікуванні пацієнтів із ГРЗ верхніх дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем, порівняно з монопрепаратом амброксолу гідрохлориду.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика в період із жовтня 2018-го по березень 2019 року в трьох групах хворих зі встановленим діагнозом ГРЗ, із симптомами гострого бронхіту та загостренням легкого/середнього ступеня тяжкості хронічного обструктивного захворювання легень – ХОЗЛ (хворі групи А та В) у перші 48-72 год від настання симптомів.

Участь у дослідженні взяли 46 хворих (19 чоловіків, 27 жінок) віком від 18 до 55 років, які перебували на амбулаторному лікуванні з приводу ГРЗ верхніх дихальних шляхів (гострий бронхіт або легке/помірне загострення ХОЗЛ (А, В) на тлі ГРЗ) у перші 48-72 год від початку захворювання та не потребували призначення антибіотикотерапії.

Критерії включення: одержана інформована згода на участь у дослідженні, вік ≥ 18 років, наявність симптомів гострого бронхіту / легкого чи помірно вираженого загострення ХОЗЛ на тлі ГРЗ у перші 48-72 год від настання симптомів захворювання.

Критерії виключення: відома чи прогнозована непереносимість будь-якого з компонентів препарату Пектолван Ц, потреба в застосуванні антибіотикотерапії на початку дослідження, інші захворювання органів дихання, тяжке загострення ХОЗЛ (хворі груп С та D), тяжкі супутні захворювання внутрішніх органів, гострий гастрит або виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, судомний синдром в анамнезі, хронічна хвороба нирок, залежності, вагітність, імунодефіцит.

Усім хворим, які були включені в дослідження, проводили стандартне фізикальне, загальноклінічне й лабораторне обстеження, що включало:

1. Анкетування пацієнтів для оцінки:
 - анамnestичних даних;
 - інтенсивності кашлю (в балах): 0 – кашлю немає; 1 – незначний кашель; 2 – помірний кашель; 3 – сильний кашель;
 - характеру кашлю (продуктивний, непродуктивний);
 - властивостей мокротиння (в балах): характер (0 – немає; 1 – слизисте; 2 – слизисто-гнійне; 3 – гнійне), кількість (0 – немає; 1 – помірна; 2 – значна);
 - характеру та ступеня задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (табл. 1).
2. Навчання пацієнта веденню щоденника.
3. Повне загальноклінічне та фізикальне обстеження.
3. Лабораторне обстеження:
 - загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;

- біохімічний аналіз крові (АлТ, АсТ, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, креатинін, сечовина);
- загальний аналіз сечі.

4. Рентгенографія органів грудної порожнини.

Оцінку загального стану та клініко-лабораторне обстеження проводили на початку лікування, на 5-й і 10-й день. Додатково пацієнти вели щоденник, у якому самостійно оцінювали динаміку клінічних симптомів (інтенсивність і характер кашлю, властивості мокротиння, ступінь задишки).

На початку лікування всім пацієнтам було призначено рентгенографію органів грудної порожнини для виключення вогнищевої патології бронхолегеневої системи.

Залежно від обсягу терапевтичних заходів учасники були розподілені на 3 групи. Усім пацієнтам призначали назальний спрей (0,1% оксиметазолін) у разі порушення носового дихання й антисептики місцевої дії для лікування болю в горлі (декаметоксин 0,01 г).

У групу 1 (дослідження) увійшли 16 хворих із непродуктивним кашлем, які приймали препарат Пектолван Ц по 10 мл (2 мірні ложки) 3 р/добу 10 днів; парацетамол 500 мг 2 р/добу (при температурі тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$).

У групу 2 (дослідження) увійшли 20 хворих із продуктивним кашлем, які приймали препарат Пектолван Ц по 10 мл (2 мірні ложки) 3 р/добу 10 днів; парацетамол 500 мг 2 р/добу (при температурі тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$).

У групу 3 (порівняння) увійшли 10 хворих із гострим бронхітом і різним характером кашлю, що приймали амброксолу гідрохлорид по 30 мг 3 р/добу 10 днів; парацетамол 500 мг 2 р/добу (при температурі тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$).

Ефективність лікування вивчали за динамікою клініко-лабораторних показників, які включали такі клінічні критерії: вираженість і тривалість інтоксикаційного синдрому, характер кашлю, хрипів, вираженість задишки, показники гемограми. Клінічно ефективним вважали лікування, результатом якого стало зникнення симптомів (одужання) чи значне зменшення їх вираженості та відновлення працездатності.

Продовження на стор. 34.

Пектолван Ц
Для дорослих та дітей!

для лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються виділенням мокротиння, яке важко відділяється

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
 Р.П. № UA/10675/01/01, від «15» травня 2015 р. (наказ МОЗ України від «15» травня 2015 р. № 277.).
 Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua веб-сайт: www.farmak.ua

Л.В. Хіміон, д.м.н., Т.О. Ситюк, к.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н., Н.В. Кіча, к.м.н., кафедра сімейної медицини
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ефективність і безпека застосування комбінації амброксолу гідрохлориду з карбоцистеїном у комплексному лікуванні гострих запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем

Продовження. Початок на стор. 32.

Безпеку препарату оцінювали за наявністю побічних реакцій, клінічно-значущими змінами в загальному й біохімічному аналізах крові та сечі.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Розраховували середні показники та помилку середньої. Достовірність відмінностей визначали за допомогою параметричного t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення

Було обстежено 46 пацієнтів із ГРЗ, що ускладнилося гострим бронхітом або загостренням ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості (хворі груп А та В) та супроводжувалося кашлем у перші 3 доби від початку захворювання, котрі були розподілені на групи залежно від характеру кашлю (продуктивний, непродуктивний).

У групу 1 були включені 16 пацієнтів (7 чоловіків – 43,75%, 9 жінок – 56,25%; середній вік – 36,7±1,9 року) зі скаргами на початку захворювання на сухий, болючий, нав'язливий кашель, який порушував їхній загальний стан.

У групу 2 були включені 20 пацієнтів (8 чоловіків – 40%, 12 жінок – 60%; середній вік – 34,9±1,8 року) зі скаргами на ГРЗ, яке супроводжувалося кашлем із виділенням різного за характером і кількістю мокротиння.

У групу 3 (група порівняння) були включені 10 пацієнтів (4 чоловіки – 40%, 6 жінок – 60%) із різним характером кашлю. Середній вік хворих становив 36,2±2,1 року.

Клінічна характеристика пацієнтів усіх груп на початку дослідження наведена в таблиці 2.

При первинному огляді в пацієнтів усіх груп було виявлено гострий початок захворювання, в середньому в 50% спостерігалися ознаки інтоксикаційного синдрому, осиплість голосу та болючість за грудиною при кашлі, що частіше відзначали пацієнти 1-ї групи з ознаками ГРЗ і сухим, болючим, нав'язливим кашлем. У близько 70% пацієнтів спостерігалася підвищення температури тіла до 37-38 °С, у 30% – понад 38 °С. Також пацієнти всіх груп відзначали кашель (від 2 до 3 балів), задишку (від 1 до 2 балів), незначну кількість мокротиння слизового характеру, ринорею (від 1 до 2 балів), чхання (від 1 до 2 балів).

Як видно з наведених у таблиці 2 даних, достовірної різниці щодо вираженості симптомів ГРЗ у пацієнтів усіх груп виявлено не було. Отже, сформовані групи дослідження були зіставними за основними демографічними характеристиками та клінічними проявами ГРЗ.

На початку лікування всім пацієнтам проводили загальний аналіз крові та сечі, а також біохімічний аналіз крові, результати яких наведено в таблиці 3. Показники загального та біохімічного аналізу крові в пацієнтів усіх груп достовірно не відрізнялися між собою й коливалися в межах фізіологічної норми. Для всіх обстежених пацієнтів характерним був відносний лімфо- й моноцитоз, що, на нашу думку, пов'язаний із ГРЗ. Лейкоцитозу та зсуву формули вліво не спостерігалося в жодного пацієнта,

а швидкість осідання еритроцитів коливалася в межах фізіологічної норми та не перевищувала 12 мм/год. У результатах загального аналізу сечі відхилень від норми не спостерігалося в жодного пацієнта.

Усім хворим для виключення вогнищового запального процесу в легенях була проведена цифрова рентгенографія органів грудної клітки: в 19 пацієнтів (41,3%) спостерігалося посилення легеневого малюнку без вогнищово-інфільтративних змін.

Під час лікування в усіх групах хворих спостерігалася позитивна динаміка досліджуваних клінічних показників. У більшості хворих (97,6%) загальний стан покращився: зменшилися ознаки інтоксикаційного синдрому (головний біль і біль у м'язах був відсутній у всіх хворих, загальна слабкість залишалася основною скаргою ще в 30% пацієнтів) і ринореї вже на третю добу лікування. На п'яту добу лікування нормалізувалася температура тіла в 92,7% пацієнтів усіх груп.

Зменшення осиплості голосу та болючості за грудиною при кашлі відзначали 81,2% хворих у всіх досліджуваних групах. Слід зауважити, що в пацієнтів 1-ї групи сухий непродуктивний кашель і болючість за грудиною мали достовірну ($p<0,05$) позитивну динаміку починаючи з третього дня лікування, що можна пов'язати зі збільшенням продукції секрету та зменшенням спастичної гіперреактивності бронхів завдяки комбінації карбоцистеїну й амброксолу гідрохлориду в препараті Пектолван Ц (АТ «Фармак»), що супроводжувалося суб'єктивним відчуттям покращення стану в більшості хворих (рис. 1).

У пацієнтів 2-ї групи спостерігалася позитивна зміна характеру та кількості мокротиння наприкінці другої доби лікування за рахунок покращення його реологічних властивостей: розрідження в'язкого бронхіального секрету, відновлення дренажної функції дрібних бронхів і бронхіол, що особливо активно відзначали у своїх щоденниках пацієнти із загостренням ХОЗЛ (рис. 2).

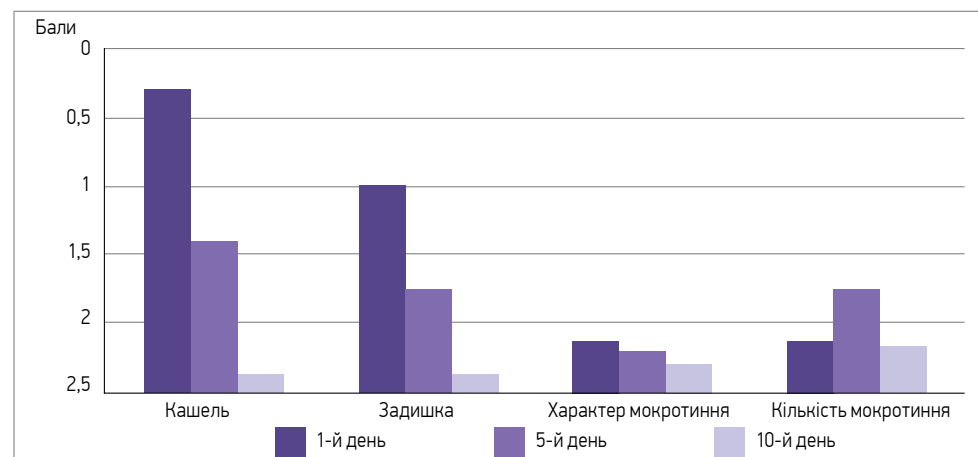


Рис. 1. Динаміка клінічних показників пацієнтів із непродуктивним кашлем (група 1) під час лікування ГРЗ із застосуванням препарату Пектолван Ц

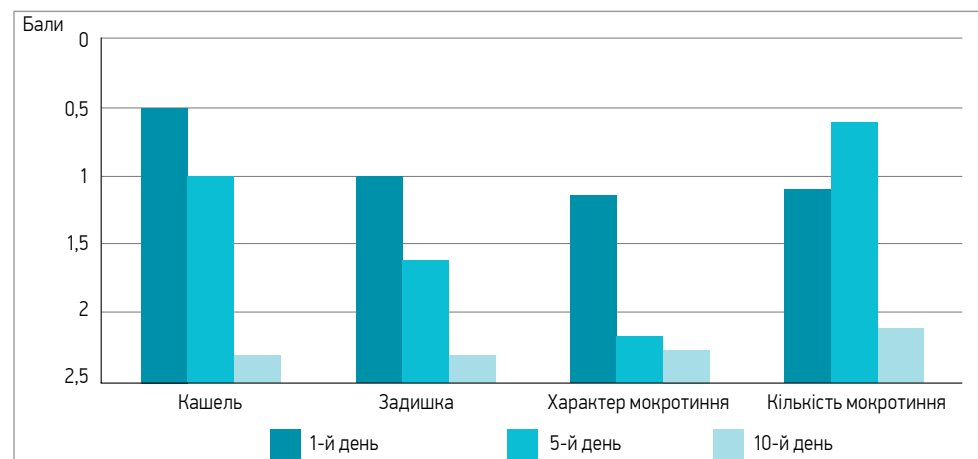


Рис. 2. Динаміка клінічних показників пацієнтів із продуктивним кашлем (група 2) під час лікування ГРЗ із застосуванням препарату Пектолван Ц

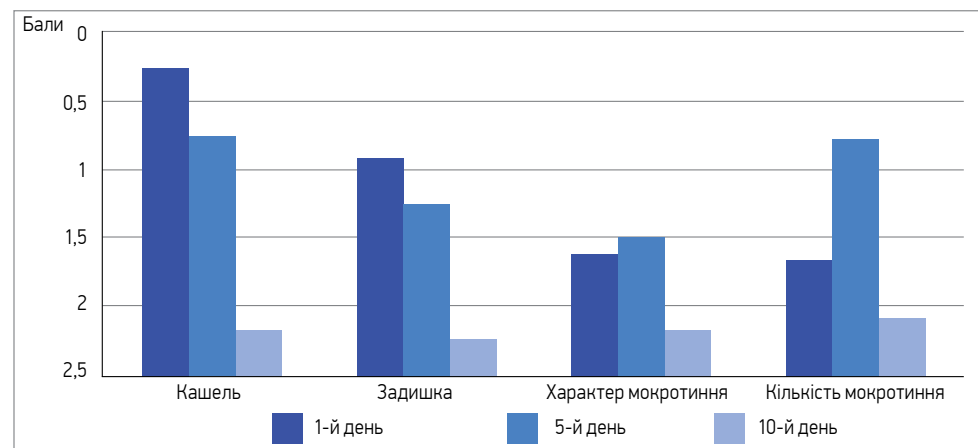


Рис. 3. Динаміка клінічних показників пацієнтів 3-ї групи під час лікування ГРЗ із застосуванням амброксолу гідрохлориду

Важливо зазначити, що в групі 3, де лікувалися пацієнти з різним характером кашлю із застосуванням лише амброксолу, також спостерігалася достовірна позитивна динаміка виділення мокротиння, що зумовлено підвищенням умісту серозного компонента бронхіальної секреції та посиленням кліренсу мокротиння шляхом зниження в'язкості й активації циліарного епітелію дихальних шляхів під дією амброксолу (рис. 3).

При ГРЗ одним з інтегральних показників, який характеризує бронхіальну прохідність і вираженість запального процесу в респіраторному тракті, є задишка. Тому її оцінка в динаміці є важливою для визначення ефективності терапії. Нами проведено аналіз динаміки цього показника в усіх групах хворих (за даними щоденників пацієнтів). У пацієнтів груп 1 і 2, які отримували в комплексному лікуванні комбінований препарат Пектолван Ц, ступінь задишки достовірно зменшився вже на 5-й день у середньому на 54%, що можна пов'язати з покращенням реологічних властивостей мокротиння та зменшенням спастичної гіперреактивності бронхів, протизапальним адитивним ефектом комбінації амброксолу та карбоцистеїну. Водночас у пацієнтів групи 3 він змінився лише на 22%, а істотне зменшення вираженості задишки зареєстровано тільки із 7-го дня лікування.

На 10-й день лікування була відзначена достовірна позитивна динаміка показників кашлю, задишки, характеру та кількості мокротиння в усіх групах дослідження незалежно від застосованих схем лікування ($p<0,05$).

При аналізі даних лабораторного обстеження пацієнтів усіх груп (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні показники крові) в процесі лікування різними схемами достовірних змін у досліджуваних показниках виявлено не було ($p>0,05$). Відповідно, прийом препарату Пектолван Ц не мав негативних наслідків на досліджувані лабораторні показники та стан здоров'я пацієнтів.

Отже, під час лікування пацієнтів із гострими запальними захворюваннями дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем, у жодному випадку не було зареєстровано небажаних явищ і побічних реакцій, у тому числі при застосуванні препарату Пектолван Ц. Відмови від прийому препарату, випадків шлунково-кишкової дисфункції чи алергічних реакцій не спостерігалося; в жодному випадку не виникло бактеріальних ускладнень гострого бронхіту чи ускладнень унаслідок загострення ХОЗЛ.

Висновки

1. Лікування гострого бронхіту, легкого/помірного загострення ХОЗЛ (А, В) на тлі ГРЗ у дорослих пацієнтів, які не потребують призначення антибіотикотерапії, із застосуванням комплексного препарату Пектолван Ц (АТ «Фармак», Україна) в складі комплексної терапії є ефективним і безпечним для полегшення симптомів (кашель, задишка, ринорея) незалежно від початкового характеру кашлю (сухий або вологий).

2. Комплексне лікування кашлю в зазначеного контингенту хворих із застосуванням комплексного препарату Пектолван Ц виявилось ефективнішим щодо впливу на динаміку кашлю та задишки порівняно з лікуванням амброксолом гідрохлоридом.

3. Лікування препаратом Пектолван Ц добре переноситься, в жодному випадку в ході дослідження не виявлено розвитку небажаних явищ або бактеріальних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.