



Смена парадигмы лечения гриппа. Новые разработки в отечественной педиатрии

Дети входят в группу риска по развитию осложнений гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). В связи с этим продолжается поиск эффективных и безопасных препаратов для лечения респираторных вирусных заболеваний у данной категории больных. Как влияют новые отечественные лекарственные разработки на смену парадигмы лечения гриппа и ОРВИ в педиатрической практике? Рассмотрению этого вопроса был посвящен симпозиум, организованный ОАО «Валента Фарм» в рамках XIV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 20 октября 2015 г.). На симпозиуме обсуждались обоснованность применения противовирусного препарата Ингавирин в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и ОРВИ у детей с семи лет, его уникальный механизм действия и терапевтическая эффективность при вирусной инфекции различной этиологии, а также способность нового препарата Граммидин детский эффективно и безопасно купировать клинические проявления инфекционно-воспалительной патологии глотки, в том числе на фоне ОРВИ.



Профессор
Н.А. Генпе

Как отметила заведующая кафедрой детских болезней, директор клиники детских болезней Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Наталья Анатольевна ГЕППЕ, в возрастной структуре

Инновации отечественных ученых. Что нового в терапии гриппа и ОРВИ у детей?

заболеваемости гриппом и ОРВИ доля детей от 0 до 14 лет превышает 60%. В детских дошкольных учреждениях этот показатель на 10–15% выше, чем у домашних детей. Высокий уровень заболеваемости регистрируется и в начальных классах школы. По данным Роспотребнадзора, только на 41-й неделе 2015 г. в Москве было зарегистрировано свыше 41 000 случаев заболевания гриппом и ОРВИ среди детей до 14 лет, удельный вес которых в возрастной структуре заболеваемости составил 68,7%.

Многообразные вирусы, легкость их передачи, незрелость иммунитета, поражения слизистой оболочки респираторного тракта, патология лимфоглоточного кольца

и отягощенный преморбидный фон – факторы, определяющие частоту острых респираторных вирусных заболеваний у детей. Наиболее значимыми этиологическими факторами ОРВИ являются вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирус, коронавирус, метапневмовирус. Эти вирусы опасны многочисленными осложнениями, в том числе тяжелыми, такими как пневмония, бронхообструктивный синдром, бронхолит. Последний может быть обусловлен не только РС-вирусом, но и банальной риновирусной инфекцией. Подобные инфекции негативно отражаются на психоэмоциональ-



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

ном состоянии детей, приводят к задержке физического развития, формированию хронической патологии, развитию вторичных иммунодефицитов.

Проблема поиска оптимальных средств терапии гриппа и ОРВИ у детей остается крайне актуальной. Приоритетным направлением считается разработка эффективных и безопасных противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые можно назначать детям. Именно таким новым противовирусным средством признан препарат Ингавирин, клиническая эффективность и безопасность которого у взрослых и детей с семи лет при гриппе и ОРВИ доказана в девяти сравнительных клинических исследованиях с участием 2215 пациентов. Установлено, что терапевтическая эффективность Ингавирина при гриппе/ОРВИ выражается в сокращении периода лихорадки, уменьшении продолжительности и выраженности симптомов интоксикации, катаральных проявлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания в целом.

Профессор Н.А. Геппе представила результаты двух отечественных клинических исследований эффективности и безопасности препарата Ингавирин в дозе 60 мг/сут у детей с семи лет.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III проводилось в пяти клинических центрах в эпидемическом сезоне 2012 г. Эффективность и безопасность Ингавирина изучали в старшей возрастной популяции детей от 13 до 17 лет^{1,2}. В исследование были включены 180 детей с клинически установленным диагнозом гриппа/ОРВИ не позднее 36 часов с момента появления

первых симптомов заболевания (лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов). Это были пациенты с неосложненным течением гриппа/ОРВИ. Информированное согласие на участие в клиническом исследовании было подписано родителями этих детей. В исследование не включались пациенты с тяжелым, осложненным течением гриппа/ОРВИ, признаками развития пневмонии, бронхиальной астмой, сахарным диабетом и другими серьезными патологиями в анамнезе, повышенной чувствительностью к компонентам препарата Ингавирин.

Все участники были рандомизированы на две сопоставимые группы Ингавирина и плацебо. В окончательный анализ вошел 161 пациент, завершивший исследование по протоколу: 78 – из группы Ингавирина, 83 – из группы плацебо. Ингавирин назначали в дозе 60 мг один раз в сутки в течение пяти дней. Доза и режим приема Ингавирина и плацебо были одинаковыми для всех пациентов.

Клиническую эффективность препарата Ингавирин сравнивали с таковой плацебо по влиянию на купирование основных симптомов гриппа/ОРВИ: сроки нормализации температуры, продолжительность периода лихорадки, интоксикационного синдрома, сроки исчезновения/уменьшения катаральных проявлений.

Ежедневная оценка безопасности предусматривала регистрацию всех побочных реакций с учетом лабораторных показателей, включавших общий и биохимический анализы крови и анализ мочи.

Профессор Н.А. Геппе отметила, что в ходе исследования получены интересные вирусологические данные. ОРВИ у детей 13–17 лет представляли собой этиологически разнородную группу с пре-

обладанием вирусов парагриппа 1–4-го типов, аденовирусов. В меньшей степени наблюдалась комбинация аденовирусов и риновирусов.

Анализ полученных данных показал, что сроки нормализации температуры, продолжительность периода лихорадки в группе Ингавирина были значительно меньше, чем в группе плацебо, – 61,4 против 70,1 часа. Кашель и другие катаральные симптомы, а также синдром интоксикации регрессировали достоверно быстрее в группе пациентов, принимавших Ингавирин. На протяжении всего периода исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не зафиксировано. В целом препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности.

Результаты этого исследования предопределили дальнейшее изучение Ингавирина в возрастной группе от семи до 12 лет. В рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом (11 клинических центров) исследовании фазы III оценивали эффективность и безопасность препарата Ингавирин в дозе 60 мг/сут в лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от семи до 12 лет в эпидемическом сезоне 2014 г.³ В исследовании участвовали 310 детей указанной возрастной группы с диагнозом гриппа/ОРВИ, установленным не позднее 36 часов с момента появления первых симптомов заболевания. Критерии включения/исключения пациентов, а также оценка эффективности и безопасности препарата были аналогичны таковым в исследовании Ингавирина в возрастной группе 13–17 лет.

Из 310 включенных в исследование пациентов его завершили и попали в окончательный анализ

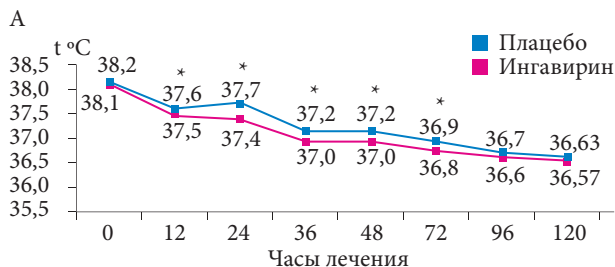
¹ Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте 13–17 лет». М., 2013.

² Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10. № 5. С. 21–28.

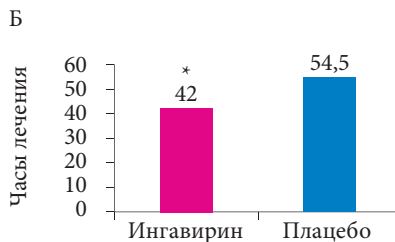
³ Отчет по проведенному исследованию «Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин, капсулы 30 мг, для лечения гриппа и ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет». М., 2015.



XIV Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

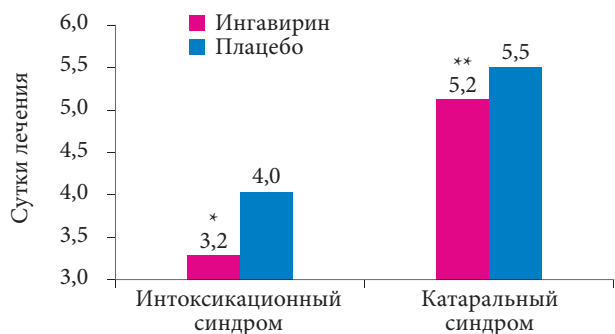


* $p < 0,05$.



* $p < 0,0001$.

Рис. 1. Динамика снижения температуры тела (А) и средняя продолжительность периода лихорадки (Б) на фоне приема Ингавирина



* $p < 0,05$. ** $p = 0,007$.

Рис. 2. Продолжительность основных синдромов гриппа/ОРВИ

304 пациента: 153 – из группы Ингавирина, 151 – из группы плацебо. Ингавирин назначали в дозе 60 мг один раз в сутки в течение пяти дней. Доза и режим применения Ингавирина и плацебо были

одинаковыми для всех пациентов. Группы были сопоставимы по демографическим показателям, проявлениям катарального и интоксикационного синдромов. В этиологической структуре ОРВИ у детей 7–12 лет в эпидемическом сезоне 2014 г. преобладали риновирусы (50,9%), значительную долю составили вирусы парагриппа 2–4-го типов (17,6%), бокавирус и ассоциация вирусов (соответственно 9,3 и 9,2%).

Результаты исследования продемонстрировали преимущество препарата Ингавирин в достижении более быстрой динамики купирования симптомов заболевания. В группе детей, получавших Ингавирин, температура нормализовалась на 12,5 часа быстрее, чем в группе плацебо. Таким образом, средняя продолжительность

периода лихорадки в группе Ингавирина была достоверно меньше, чем в группе плацебо, – 42 против 54,5 часа (рис. 1).

В группе детей, получавших Ингавирин, продолжительность интоксикационного (3,2 против 4 суток, $p < 0,05$) и катарального (5,2 против 5,5 суток, $p = 0,007$) синдромов была достоверно короче по сравнению с группой плацебо (рис. 2). В ходе исследования зафиксировано девять случаев осложнений: один (бронхит) – в группе Ингавирина, восемь (один случай пневмонии, два – ангины, два – синусита, три случая бронхита) – в группе плацебо.

Не выявлено ни одного серьезного нежелательного явления. На основании результатов исследования были сделаны следующие выводы:

- Ингавирин – эффективный препарат в лечении гриппа/ОРВИ у детей с семи лет;
- прием препарата в первые 36 часов болезни достоверно сокращает период лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов, ускоряет сроки выздоровления и снижает риск осложнений в 8,7 раза по сравнению с плацебо;
- Ингавирин в дозе 60 мг один раз в сутки безопасен – не вызывает побочных реакций и хорошо переносится.



Профессор А.Ю. Егоров

Профессор University of Natural Resources and Life Sciences (Вена, Австрия), д.б.н. Андрей Юрьевич

Механизмы действия современных противовирусных препаратов

ЕГОРОВ отметил, что из всех респираторных вирусных заболеваний гриппозная инфекция наиболее тяжелая и причиняет значительный ущерб здоровью населения и экономике. Начало заболевания, характеризующееся попаданием сотен вирусных частиц в респираторный тракт, – период, когда можно остановить инфекцию, получив эффект резистентности к вирусной инфекции независимо от этиологии. Такая резистентность может быть обеспечена факторами специфического иммунитета с по-

мощью гриппозной вакцины. Однако на сегодняшний день вакцины, которая могла бы защитить от всех штаммов гриппа, не существует. До тех пор пока не создана универсальная гриппозная вакцина, вакцинное производство будет отставать от естественной эволюции вируса гриппа. В связи с этим возрастает необходимость использования противовирусных препаратов.

Профессор А.Ю. Егоров кратко изложил современный взгляд на динамику иммунного ответа при вирусной инфекции и ме-



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

ханизм антивирусной защиты при проникновении патогенов в клетку. Интерфероновый ответ считается наиболее ранним и эффективным, когда активируется синтез противовирусных генов, кодирующих выработку клеткой факторов антивирусной защиты. Основными являются протеинкиназа (PKR), блокирующая белковый синтез клетки и синтез вирусных белков, и белок МхА, нарушающий транспорт вирусных компонентов. В конечном итоге клетка разрушается и погибает вместе с вирусом. Но вирусы, попадая в организм человека, стараются быть незаметными. В этом им помогают специальные неструктурные белки (NS1), которые деградируют интерфероновые рецепторы и блокируют сигналы опасности в клетке, препятствуя синтезу PKR, белка МхА и апоптозу клетки. Таким образом, во время инкубационного периода вирусы подавляют систему врожденного иммунитета и выигрывают время. Поэтому на ранней стадии инфекции (в первые 12–24 часа после заражения) желательна стимуляция системы интерферонов (ИФН). В отношении более поздней стадии позиция Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – EMEA) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) однозначна: лечение препаратами ИФН или интерферонами на пике вирусной инфекции малоэффективно, поскольку вирусы подавляют распространение сигналов ИФН.

В период клинических проявлений ответственность за выживание организма ложится на противовоспалительную систему, систему регенерации и систему адаптивного иммунитета. У организма есть два спо-

соба справиться с проблемой: за счет резистентности к вирусной инфекции и за счет толерантности при сбалансированной иммунной системе. Доказано, что важен баланс факторов резистентности и толерантности. Это предусмотрено современной стратегией терапии вирусных инфекций, основанной на комплексном подходе к лечению с использованием противовирусных, противовоспалительных, противомикробных и регенерирующих препаратов.

Информация, предшествующая изучению механизма действия препарата Ингавирин в University of Natural Resources and Life Sciences, свидетельствовала о его нетоксичности, эффективности при вирусной инфекции различной этиологии. Кроме того, на фоне применения Ингавирин повышалась эффективность антибактериальной терапии. Как показали результаты проведенного исследования, Ингавирин не является интерферонотропом, чем принципиально отличается от индукторов ИФН. Полученные данные позволили сделать вывод, что Ингавирин – препарат селективного действия на зараженные клетки. Во-первых, он стимулирует синтез и активацию PKR в присутствии вируса. Во-вторых, способствует быстрой мобилизации белка МхА при вирусной инфекции, но сам по себе (в отсутствие вируса в клетке) этот белок не индуцирует. Ингавирин повышает уровень синтеза ИФН-рецепторов и чувствительность клеток к интерфероновому сигналу. В исследовании на мышах, зараженных риновирусной инфекцией, показано, что в присутствии Ингавирин формируются дефектные вирусные частицы, что позволяет быстрее освобождать организм от инфекции.

Интересные результаты получены в исследовании, посвящен-

ном сравнению эффективности препаратов Ингавирин и Тамифлю в профилактике гриппозной инфекции у животных. Показано, что Ингавирин можно применять для профилактики респираторных вирусных заболеваний на самых ранних стадиях инфекции.

Еще более впечатляющие результаты получены в исследовании на хорьках, зараженных вирусом H1N1. Лечение Ингавирином проводили через 36 часов после заражения. Данные о наличии вируса в назальных смывах животных при лечении противовирусными препаратами показали преимущество Ингавирин в более быстром освобождении респираторного тракта от вирусной инфекции по сравнению с Тамифлю и контрольным препаратом. Таким образом, даже более позднее по сравнению с другими препаратами назначение Ингавирин способствовало освобождению организма животных от вирусной инфекции. Докладчик предположил, что этому способствовали два присущих препарату механизма – формирование дефектных вирусных частиц и стимуляция специфического иммунитета.

Доказано, что на ранней стадии инфекции Ингавирин способствует формированию антивирусного статуса клеток. Но почему люди испытывают облегчение при приеме Ингавирин на фоне развернутой вирусной инфекции? По словам профессора А.Ю. Егорова, это обусловлено способностью Ингавирин снижать выработку ряда провоспалительных цитокинов. Согласно данным исследования, если клетки заражают вирусом гриппа и обрабатывают Ингавирином, это приводит к радикальному снижению выработки такого провоспалительного цитокина, как интерлейкин 6⁴. «Сейчас мы

неджда

⁴ Kuznetsova I., Egorov A., Aschacher T. et al. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus – infected cells and enhances viral clearance in ferrets // Options for the Control of Influenza (VIII). Cape Town, South Africa, 2013.



XIV Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

изучаем влияние Ингавирина на выработку других провоспалительных цитокинов», – уточнил докладчик. Ингавирин в разных дозах характеризуется хорошим цитопротективным эффектом, сопоставимым с таковым препарата Тамифлю⁵. Ингавирин – препарат комплексного действия. Он способствует становлению ан-

тивирусного статуса клеток, противодействию вирус-индуцированной иммуносупрессии. Одновременно с этим Ингавирин обладает противовоспалительным действием и является цитопротектором. Препарат обеспечивает комплексную терапию, включающую противовирусный, противовоспалительный и, возможно,

регенеративный эффекты. «Ингавирин селективно задействует универсальные механизмы противовирусной защиты и эффективен при вирусной инфекции различной этиологии. Этот препарат стоит особняком в ряду всех известных лекарственных средств», – подчеркнул профессор А.Ю. Его-ров в заключение.



Профессор
Е.Ю. Радциг

Как правило, воспалительные заболевания ЛОР-органов осложняют течение острых респираторных инфекций у детей и остаются одной из самых частых причин назначения антибактериальных препаратов. Однако результаты микробиологического исследования аспириатов из околоносовых пазух, представленные профессором кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Еленой Юрьевной РАДЦИГ, показали, что бактериальная этиология продуктивного воспаления имеет место только у 34% пациентов. У большинства (42%) выявлена вирусная и смешанная этиология воспаления⁶. К заболеваниям, которые обычно

Роль респираторных вирусов в этиологии осложнений ОРВИ и гриппа со стороны ЛОР-органов у детей

осложняют течение ОРВИ и гриппа, относят синусит (37,4%), отит (43,8–95%), ларингит (0,7–7,4%) и аденоидит (36–48%).

Согласно вирусологическим исследованиям, при неосложненном синусите преобладают риновирусы (47,8%) и аденовирусы (21,6%), а при осложненном – риновирусы (37,4%) и РС-вирус (36,4%). Вирусный синусит может осложняться присоединением бактериальной инфекции. Ведущую роль играют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА).

По данным микробиологического исследования отделяемого из барабанной полости, вирусно-бактериальные ассоциации при остром гнойном среднем отите у детей имели место в 42,5% случаев, вирусная этиология – в 25,5%⁷. Вирусная этиология перфоративного среднего отита в большинстве случаев была представлена РС-вирусом и аденовирусами. Результаты бактериологического исследования отделяемого из барабанной полости продемонстрировали наличие *S. pneumoniae* (15,6%), БГСА (10,9%), *St. aureus* (6,3%) и *H. influenzae* (1,6%). Ви-

русно-бактериальная этиология, как правило, присутствует при тонзиллите и фарингите. Считается, что у детей острый тонзиллит/фарингит в 15–40% случаев имеет вирусную этиологию, в 30–40% – бактериальную.

Для лечения инфекционно-воспалительной патологии глотки у детей, в том числе на фоне ОРВИ, наиболее актуальным признан препарат с противомикробным и противовоспалительным действием, не оказывающий раздражающего и токсического эффектов. В педиатрической практике предпочтительна лекарственная форма, разработанная специально для детского возраста. Именно к таким препаратам относится Граммидин детский, представляющий собой комбинацию грамицидина С и цетилпиридиния хлорида. Граммидин детский содержит 1,5 мг грамицидина С в одной таблетке, что позволяет назначать его в оптимальном для лечения инфекционно-воспалительной патологии глотки режиме – по одной таблетке четыре раза в день детям от четырех до 12 лет и по две таблетки четыре раза в день детям от 12 лет. Широкий спектр антимикробного действия Граммидина детского

⁵ Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Kalinina N.A. et al. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl) ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) against human respiratory viruses in vivo experiments // Pharmaceuticals. 2011. Vol. 4. № 12. P. 1518–1534.

⁶ Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Малыгина Л.В. и др. Этиотропная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов – осложнений острой респираторной инфекции // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13. № 6. С. 113–116.

⁷ Радциг Е.Ю., Буайчук О.В., Селькова Е.П. Основные возбудители острого гнойного среднего отита у детей дошкольного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 5. С. 72.



Сателлитный симпозиум ОАО «Валента Фарм»

обусловлен комбинацией компонентов: препарат обладает бактерицидной, противовирусной и противогрибковой (в отношении *Candida albicans*) активностью, не влияет на нормальную микрофлору полости рта⁸.

Профессор Е.Ю. Радциг представила участникам симпозиума результаты собственного исследования эффективности и безопасности препарата Граммидин детский⁹. В исследование был включен 61 пациент (32 мальчика и 29 девочек) в возрасте от четырех до девяти лет с острым фарингитом, в том числе на фоне ОРВИ (35 пациентов). Боль в горле ощущали практически все участники исследования. Наиболее частым неприятным ощущением было першение в горле у 59 детей. БГСА не был выделен ни у одного пациента, что подтвердило целесообразность назначения симптоматической терапии.

Граммидин детский назначали в соответствии с повседневной клинической практикой по одной таблетке четыре раза в день. Согласно полученным данным, на фоне терапии препаратом Граммидин детский число пациентов с болевыми ощущениями в горле к четвертому дню

терапии сократилось в три раза (с 95 до 31%). По окончании лечения боль в горле отсутствовала у всех участников исследования (рис. 3).

Исчезновение/уменьшение всех клинических проявлений инфекционно-воспалительной патологии глотки отмечались в 100% случаев к седьмому дню приема Граммидина детского (рис. 4).

Только у одного (1,6%) ребенка сохранилось слабовыраженное першение в горле. Данные фарингоскопии подтвердили отсутствие сильно и умеренно выраженных признаков острого воспаления к окончанию лечения.

Результаты исследования показали, что препарат Граммидин детский способствует купированию клинических симптомов инфекционно-воспалительной патологии глотки, в том числе на фоне ОРВИ.

Завершая выступление, профессор Е.Ю. Радциг отметила, что эффективность и хорошая переносимость препарата Граммидин детский позволяют рекомендовать его для применения в широкой лечебной практике у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, в том числе на фоне ОРВИ.

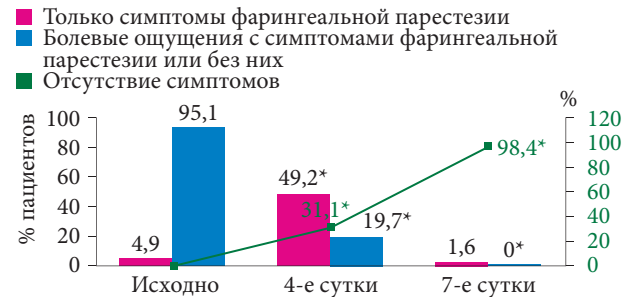


Рис. 3. Эффективность Граммидина детского при боли в горле

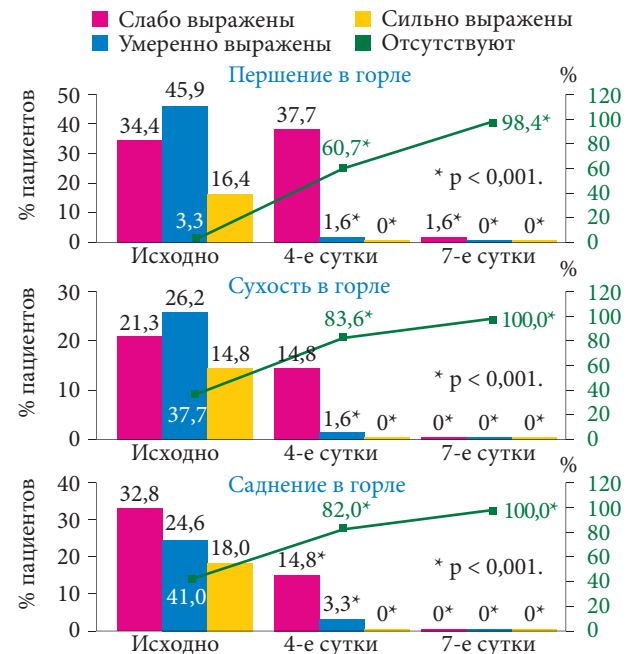


Рис. 4. Эффективность Граммидина детского в купировании симптомов фарингеальной парестезии

Заключение

Препарат Ингавирин (производитель ОАО «Валента Фарм») можно с полным правом отнести к одной из отечественных фармакологических инноваций. Ингавирин селективно (в инфицированных клетках) задействует универсальные механизмы противовирусной защиты, обеспечивая эффективность при вирусной инфекции различной этиологии и отсутствие побочных эффектов. Результаты рандомизированных контролируемых исследований

доказали преимущество назначения Ингавирина детям с семи лет при гриппе/ОРВИ в первые 36 часов болезни, которое заключалось в сокращении периода лихорадки, уменьшении интоксикации, катаральных проявлений, снижении частоты осложнений и продолжительности заболевания в целом. Важно и то, что прием Ингавирина не вызывает побочных реакций и хорошо переносится. Эффективность и безопасность Ингавирина

в дозе 60 мг/сут обосновывает его применение при гриппе и ОРВИ у детей с семи лет.

Представленные данные об эффективности и хорошей переносимости препарата Граммидин детский в лечении пациентов с воспалительной патологией глотки позволяют рекомендовать его для применения в широкой лечебной практике у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, в том числе на фоне ОРВИ. ✨

⁸ Тарасова Г.Д., Зайцева О.В., Бойкова Н.Э. Новые возможности терапии острых заболеваний глотки // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 6.

⁹ Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н. Лечение воспалительной патологии глотки у детей: системный антибиотик или симптоматическая терапия? // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 3. С. 115–141.