

ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА КАРАПЕТАН

доктор медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
kara@karelia.ru

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ДОРШАКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
dorshakova@karelia.ru

КСЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА НИКИТИНА

ассистент кафедры семейной медицины (общей врачебной практики) медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
nikxen@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, У НАСЕЛЕНИЯ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В статье приводится спектр заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, и обсуждаются возможности профилактики их развития у взрослого и детского населения с применением современных вакцинных препаратов.

Ключевые слова: пневмококковые инфекции, вакцина, население

Менингит, средний отит, фарингит, синусит, внебольничная пневмония, острый и обострение хронического бронхита, эндокардит, артрит – вот неполный перечень инфекционно-воспалительных заболеваний, развитие которых в разных возрастных группах вызывает *Streptococcus pneumoniae*. К инвазивным формам пневмококковой инфекции относят пневмонию, менингит и бактеремию.

ВОЗ считает пневмококковую инфекцию ведущей причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира, при этом ее роль наиболее велика среди детей первых лет жизни, пожилых людей и лиц с хроническими болезнями: ежегодно от пневмококковой инфекции умирают 1,6 млн человек, из них от 700 тыс. до 1 млн детей в возрасте до пяти лет, живущих главным образом в развивающихся странах [23]. Однако следует отметить, что данные по распространности пневмококковой инфекции существенно занижаются, так как *S. pneumoniae* как возбудитель не всегда верифицируется в связи с амбулаторными условиями лечения ряда пациентов и существующими сложностями лабораторной диагностики.

Глобальную проблему представляет и рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизма, выделяемых при различных нозологиях, что приводит к увеличению затрат на лечение [4]. В разных странах уровень устойчивости *S. pneumoniae* существенно отличается. В азиатских государствах, Франции, Венгрии, Испании и США доля штаммов микроорганиз-

ма, толерантных к пенициллину, макролидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу, а также проявляющих мультирезистентность, достаточно велика. Россия пока относится к странам с благоприятной эпидемиологической обстановкой: по данным исследований ПеГАС-II, частота выделения пенициллинорезистентных пневмококков не превышает 10 %, низкой является устойчивость к макролидам в целом, однако нечувствительность к тетрациклину и ко-тримоксазолу значительна: 29,6 и 40,8 % соответственно; 9,6 % штаммов микроорганизма полирезистентны, что требует проведения постоянного мониторинга чувствительности [7].

S. pneumoniae представляет собой грамположительный диплококк, окруженный полисахаридной капсулой, которая является главным фактором вирулентности микроорганизма вследствие способности ослаблять фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов [17]. Исходя из строения и антигенных свойств капсулы выделяют 91 серотип бактерии [22], при этом доказано, что лишь 25 % всех известных серотипов широко циркулируют среди населения, вызывая развитие большинства заболеваний, и только 20 ассоциированы с более чем 80 % инвазивных пневмококковых инфекций.

Новорожденные получают антитела ко многим типам *S. pneumoniae* от матери, но по мере снижения их уровней пневмококковая заболеваемость повышается, очень значительно – с шестимесячного возраста. Далее до 3 лет уровень антител к *S. pneumoniae* остается низким, дости-

гая такового у взрослых только в школьном возрасте. Это делает детей раннего возраста особо восприимчивыми к пневмококковой инфекции [12], [19]. Другая группа риска – пожилые люди, у которых происходит угасание противопневмококкового иммунитета, а также больные хроническими заболеваниями, сопровождающимися иммунодефицитом (сахарный диабет, цирроз печени и пр.).

S. pneumoniae – частый обитатель верхних дыхательных путей человека. Именно носители пневмококка являются резервуаром инфекции и способствуют ее распространению. Частота носительства нарастает в течение первого года жизни, особенно высока она в детских дошкольных учреждениях, где может достигать 50 %, а затем снижается: в начальной школе до 35 %, а в старших классах – до 25 %. Взрослые, проживающие совместно с детьми, имеют более высокий уровень носительства (18–29 %), чем живущие без детей (6 %) [6]. Интересно, что носительство одного типа пневмококка может продлиться от одного до нескольких месяцев, затем микроорганизм элиминируется, что, однако, не препятствует колонизации другим типом бактерии.

Несмотря на наличие эффективных антибактериальных препаратов, имеющих сегодня в распоряжении медицины для борьбы с инфекцией, вызываемой *S. pneumoniae*, ВОЗ считает, что «вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики» [23]. Неслучайно уже в 1946 году была предложена первая 6-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (PPV6), в 1977-м начато применение 14-валентной (PPV14), а в 1981-м – 23-валентной вакцины (PPV23), которая до последнего времени была основной в практической медицине. Она содержит по 25 мкг капсулярных полисахаридных антигенов *S. pneumoniae* серотипов 1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 1 A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F и используется в настоящее время. Микроорганизмы указанных серотипов, согласно эпидемиологическим исследованиям в разных странах, вызывают до 90 % инвазивных заболеваний у взрослых. В течение двух недель после вакцинации концентрация специфических антител возрастает в 2 раза и более у 80 % привитых здоровых молодых взрослых. Для большинства входящих в вакцину антигенов уровень антител превышает допрививочные титры у здоровых лиц в течение 5 лет и более, но их концентрация быстрее снижается у пожилых. Иммунный ответ не является одинаковым и постоянным ко всем 23 вакцинным серотипам и существенно различается у привитых лиц. Несмотря на то что и у пациентов в возрасте 85 лет и старше отмечается значительный им-

мунный ответ на вакцину, ее более низкая эффективность может быть связана с функциональными различиями антител у пожилых и молодых. Важную роль играют и генетические факторы. Итоги эпидемиологических исследований подтвердили эффективность вакцины в профилактике инвазивных инфекций у пожилых лиц и у пациентов в возрасте 2 лет и старше с определенными хроническими заболеваниями. Только в одном исследовании «случай-контроль» не выявлена эффективность превенции бактериемии, вероятно, вследствие его ограниченности. Общая эффективность вакцинации в профилактике инвазивных инфекций у лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 75 %, однако она может снижаться со старением.

Комитет советников по иммунизационной практике определил контингенты населения, подлежащие вакцинации вследствие риска развития инфекций, вызванных *S. pneumoniae* (см. таблицу) [15]. Вспышки пневмококковых пневмоний в домах престарелых, где было вакцинировано только 5 % лиц, подтверждают необходимость иммунизации проживающих там лиц.

В России 23-валентная пневмококковая вакцина «Пневмо 23» компании Авантис Пастер (Франция) зарегистрирована в 1999 году. Препарат содержит 85 % серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих в Европе, 90 % серотипов, устойчивых к пенициллину. По данным российских авторов, вакцина включает около 80 % серотипов пневмококка, полученных у здоровых носителей и больных ОРЗ, и 92 % серотипов, полученных у больных острыми бронхитами и пневмониями. В России накоплен значительный опыт применения «Пневмо 23». Высокая эпидемиологическая эффективность вакцины для профилактики внебольничных пневмоний, достигающая 80 %, показана при иммунизации армейских коллективов Дальневосточного военного округа (охват вакцинацией составил 99 % молодого пополнения) и других воинских контингентов. Согласно другому исследованию, в течение 2–5 месяцев после прививки заболеваемость среди вакцинированных острым бронхитом, пневмонией и ОРЗ была достоверно ниже, чем у непривитых: в 13,0, 6,1 и 2,2 раза соответственно. Применение «Пневмо 23» у промышленных рабочих привело к достоверному уменьшению частоты обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в 4,8 раза и снижению затрат на предотвращение одного обострения в год в 2,6 раза [10], что подтверждает необходимость вакцинации страдающих данной патологией [2]. Таким образом, существует значительная эпидемиологическая эффективность вакцины не только в отношении пневмококковых пневмоний, но и острых бронхитов, ОРЗ, а также обострений ХОБЛ, в этиологии которых доля *S. pneumoniae* весьма существенна.

Рекомендации Комитета советников
по иммунизационной практике
по использованию пневмококковой
полисахаридной вакцины [21]

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Доказа- тельность рекомен- дации	Ревакцинация ¹
Пациенты в возрасте 65 лет ² и старше без иммунодефицита	A	Рекомендована, если вакцина введена более 5 лет назад и в момент ее применения пациенту было меньше 65 лет
Лица в возрасте от 2 до 65 лет ² с хроническими заболеваниями: сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы (застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, ХОБЛ, эмфизема легких и др.), сахарным диабетом; алкоголизмом, циррозом печени, ликвореей	A B	Не рекомендуется
Лица в возрасте от 2 до 65 лет с функциональной или анатомической аспленией (с серповидноклеточной анемией, после спленэктомии и др.)	A	Рекомендована, если возраст старше 10 лет, через 5 лет после предыдущей
Лица в возрасте от 2 до 65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды, или из особой специальной среды (аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте старше 2 лет, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, лейкоемией, болезнью Ходжкина, множественной миеломой, генерализованными злокачественными образованиями, проходящим иммуносупрессивную терапию, с ХПН, нефротическим синдромом, с органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга	C	Рекомендована, если прошло как минимум 5 лет с момента получения первой дозы

Примечание.

¹ Доказательность для всех рекомендаций по ревакцинации – C.

² Если иммунный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

Результаты исследований в педиатрии свидетельствуют о хорошей переносимости и клинико-иммунологической эффективности «Пневмо 23», что позволяет рекомендовать ее использование в комплексном лечении детей с латентной туберкулезной инфекцией, бронхиальной астмой, частыми рецидивами хронической бронхолегочной патологии, ЛОР-заболеваний [1], [8], [9].

Применение вакцины в домах ребенка продемонстрировало снижение частоты носительства *S. pneumoniae* (в том числе резистентного к антибактериальным препаратам) с 40 до 15 %, а также, что неожиданно, уменьшение заболевае-

мости ОРЗ, хотя эта патология часто имеет вирусную природу. При этом вакцина вызывает минимум побочных эффектов: около 3 % детей отмечали незначительные местные реакции и менее 1 % – общие реакции. Введение «Пневмо 23» в комплексе как с вакцинами календаря прививок (живой коревой и живой паротитной), так и с противогриппозной «Ваксигрипп» и антигемофильной «Акт-Хиб» безопасно и не отражается на иммуногенности. Противопневмококковая вакцинация может проводиться круглогодично.

Таким образом, в распоряжении врачей имеется безопасное и эффективное средство профилактики распространенной среди взрослых и детей пневмококковой инфекции. Однако наибольшую опасность представляют заболевания, вызываемые *S. pneumoniae*, у лиц в возрасте до 2 лет. К сожалению, полисахаридная вакцина, представляя собой Т-независимые антигены, недостаточно стимулирует иммунный ответ у ребенка младше 2 лет: клинические испытания показали ее низкую эффективность или отсутствие таковой. Кроме того, для большинства серотипов микроорганизма, которые чаще вызывают заболевания у данной категории пациентов (6A, 14, 19F и 23F), иммунный ответ является недостаточным и у детей в возрасте младше 5 лет. Серьезным достижением в вопросах разработки вакцин стало изобретение в середине 80-х годов прошлого столетия процесса конъюгации, благодаря которому полисахаридный антиген связывается с носителем [22], [23], при этом иммунный ответ становится Т-зависимым и как следствие подобная вакцина стимулирует более высокий антигенный ответ у детей раннего возраста. Одновременно происходит выработка В-лимфоцитов памяти и прайминг для последующей ревакцинации полисахаридной вакциной.

В 2000 году в США, а затем и в других странах [16], [21] была зарегистрирована конъюгированная 7-валентная вакцина (PCV7) – «Превнар» (Вайет, США), представляющая собой стерильный раствор сахаридов капсулярных антигенов пневмококка (по 2 мкг капсулярных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; по 2 мкг олигосахаридов серотипов 18C; 4 мкг полисахаридов серотипа 6B), конъюгированных с дифтерийным CRM₁₉₇ белком. Для усиления иммунного ответа использован адъювант – фосфат алюминия. Серотип 6B является родственным по отношению к серотипу 6A, который не включен в вакцину, что увеличивает ее антигенное разнообразие. Данная вакцина может назначаться одновременно с другими при условии использования разных шприцев и мест инъекций. Побочные эффекты от ее применения выражаются в местных реакциях и развиваются не чаще, чем при использовании других вакцин для детей. Вакцинация может проводиться с возраста 6 недель и должна быть начата до 6-месячного возраста.

Эффективность PCV7 была доказана в крупных исследованиях. Так, выполненное организацией по обеспечению медицинской помощи Northern California Kaiser Permanente исследование, включавшее более 37 тыс. детей, показало, что «Превнар» на 94,5 % эффективен в профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых содержащимися в вакцине серотипами [13]. Центр по контролю и профилактике заболеваний в США сообщил о снижении частоты инвазивной пневмококковой инфекции на 69 % в 2001 году по сравнению с 1998-м среди детей моложе 2 лет после начала плановой вакцинации в 2000 году; при этом уменьшение заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции, обусловленными вакцинными серотипами возбудителя, составило 78 %. В результате крупнейшего статистического исследования, проведенного в США, было выявлено снижение на 65 % частоты госпитализации среди детей до 2 лет по поводу пневмококковой пневмонии через 5 лет после введения программы иммунизации PCV7 детей. Одновременно отмечалось снижение на 39 % госпитализации младенцев по поводу пневмоний любой этиологии в сравнении с периодом до начала вакцинации. Профилактическая эффективность PCV7 в отношении острого среднего отита была описана Zhou F. et al. в виде снижения на 42,7 % случаев обращаемости к врачу по поводу этого заболевания и уменьшения на 41,9 % числа назначений антибактериальной терапии в 2004 году против 1997–1999 годов [24]. Вакцина оказалась эффективной и безопасной и у недоношенных детей.

Интересно, что включение «Превнара» в Национальные программы иммунизации привело не только к снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией среди привитых, но и к неожиданному уменьшению пневмококковых заболеваний в невакцинированной популяции. В период 1998–2001 годов частота инвазивной пневмококковой инфекции среди взрослых в возрасте 20–39 лет снизилась на 32 %, в возрастной категории 40–64 лет – на 8 %, среди пожилых лиц старше 65 лет – на 18 %, а к 2003 году эти цифры стали еще более впечатляющими: снижение достигло 41, 20 и 31 % соответственно [14]. Достижение определенной пропорции иммунизированных детей приводит к блокированию трансмиссии возбудителей инфекций в детских коллективах и передачи их от ребенка ко взрослому. Эпидемиологи называют это «эффектом стада», но пока неизвестно, какой процент детей должен быть иммунизирован для его получения; и хотя данный феномен значим с позиций эпидемиологических перспектив, прямая польза от вакцинации, безусловно, гораздо существеннее.

Вакцинация «Превнаром» позволяет решить и проблему устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам, которая лежит в основе развития тя-

желых форм пневмококковых заболеваний, трудно поддающихся лечению и приводящих к серьезным осложнениям и исходам. Антибиотикорезистентность пневмококка чаще встречается среди штаммов микроорганизма, наиболее широко распространенных у детей, – 6, 14, 19 и 23-го [20], поэтому включение их серотипов в вакцину снизило частоту заболеваний, вызываемых толерантными *S. pneumoniae*, у данной категории населения, а вследствие уменьшения трансмиссии – и у взрослых лиц. Так, в США среди детей до 2 лет заболеваемость, вызванная пенициллинорезистентными штаммами, снизилась с 70,3 до 13,1 случая на 100 000 (всего на 81 %), а среди лиц старше 65 лет – с 16,4 до 8,4 случая на 100 000 населения (всего на 49 %) [18]. Однако параллельно увеличивается частота встречаемости других резистентных штаммов микроорганизма, что требует определенного внимания.

В настоящее время 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина «Превнар» разрешена к применению более чем в 90 странах мира и в 28 из них (США, Великобритания, Германия, Франция, Канада, Норвегия и др.) включена в Национальные календари обязательных профилактических прививок. Актуальность применения PCV7 в европейских странах объясняется тем, что вакцина включает 70–88 % наиболее распространенных в Европе штаммов *S. pneumoniae*, в том числе антибиотикорезистентных: 80 % штаммов, устойчивых к пеницилину, и 99 % штаммов, толерантных к эритромицину. В России, согласно проведенным среди детского населения исследованиям, на долю серотипов *S. pneumoniae*, входящих в состав или перекрестно реагирующих с гептавалентной конъюгированной пневмококковой вакциной, приходится от 72,2 % в европейской до 96,4 % в азиатской частях страны [5]. На территории Российской Федерации «Превнар» зарегистрирован в январе 2009 года.

Сегодня специфическая вакцинопрофилактика признана действенным методом борьбы с пневмококковой инфекцией. Иммунизация осуществляется с помощью вакцин, прошедших клинические и эпидемиологические испытания и позволивших существенно повлиять на эпидемический процесс. Разработаны официальные международные рекомендации, плановая иммунизация групп риска осуществляется в рамках Национальных календарей вакцинации многих развитых стран, что снижает число генерализованных форм пневмококковых заболеваний и бактерионосительство. Неслучайно продолжается создание новых и усовершенствование имеющихся вакцин [3], [11]: разработаны 9-, 11- и 13-валентная конъюгированные вакцины, которые охватывают больший спектр пневмококковых заболеваний, эффективны у детей до 5 лет и

у лиц с иммунодефицитами, обладают высокой иммуногенностью. Делаются попытки создать действенные и безопасные вакцины к некапсульным антигенам, общим для всех штаммов *S. pneumoniae*: поверхностным протеинам А и С,

адгезину А, пневмолизину, нейроминидазе и др. Прогнозируется, что к 2025 году в Национальный календарь прививок России войдут 23 вакцины для детей и 3 для взрослых, причем все они будут иммунизированы против пневмококка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметсафина С. Д., Титлова И. В., Шукаева О. М. и др. Эффективность применения вакцины «Пневмо 23» в комплексном лечении детей с латентной туберкулезной инфекцией // Здравоохранение Башкортостана. 2006. № 4. С. 185–186.
2. Верткин А. Л., Аринина Е. Н., Журавлева О. В. Лечение, профилактика и вакцинопрофилактика хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 72–75.
3. Воробьев А. А., Егорова Н. Б., Захарова Н. С. и др. Прогноз в области создания вакцин нового поколения для вакцинопрофилактики и вакцинотерапии инфекционных и неинфекционных болезней // Пульмонология. 2005. № 6. С. 15–36.
4. Карапетян Т. А., Доршакова Н. В., Ларина Н. А. Этиология внебольничной пневмонии в Карелии // Врач. 2008. № 2. С. 39–41.
5. Козлов Р. С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск, 2004. 46 с.
6. Козлов Р. С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск: Смоленская медицинская академия, 2005. 128 с.
7. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 33–47.
8. Маркелова Е. В., Гушина Я. С., Костинов М. П. и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «Пневмо 23» детей с atopической бронхиальной астмой // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. № 2. С. 83–85.
9. Петрова Т. И., Андреева Н. П., Голубцова О. И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации детей с бронхиальной астмой против пневмококковой инфекции // Аллергология. 2006. № 4. С. 27–30.
10. Степанищева Л. А., Игнатова Г. Л., Федосова Н. С. и др. Эффективность вакцины «Пневмо 23» у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2006. № 3. С. 56–59.
11. Таточенко В. К. Вакцинопрофилактика в XXI веке // Ремедиум. 2006. № 2. С. 14–20.
12. Baraff L. J., Lee S. I., Schriger D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children a meta-analysis // Pediatrics Infect. Dis. J. 1993. № 12. P. 389–394.
13. Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente // Pediatrics Infect. Dis. J. 2004. Vol. 23. P. 485–489.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998–2003 // MMWR. 2005. Vol. 54(36). P. 893–897.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 1997. Vol. 46(8). P. 1–24.
16. Clarke S. C. Control of pneumococcal disease in the United Kingdom – the start of a new era // J. Med. Microbiol. 2006. Vol. 55 (Pt 8). P. 975–980.
17. Fine D. P. Pneumococcal type-associated variability in alternate complement pathway activation // Infect. Immun. 1975. Vol. 12. P. 772–778.
18. Kyaw M. H., Lynfield R., Schaffner W. et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354(14). P. 1455–1463.
19. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // New Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 429–437.
20. Ortqvist A., Hedlund J., Kalin M. S. Pneumoniae: epidemiology, risk factors and clinical features // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 26(6). P. 563–574.
21. Pebody R. G., Leino T., Nohynek H. et al. Pneumococcal vaccination policy in Europe // Euro Surveill. 2005. Vol. 10(9). P. 174–178.
22. Siber G. R., Klugman K. P., Makela P. H. Pneumococcal vaccines the impact of conjugate vaccine. ASM Press, 2008.
23. WHO Weekly Epidemiological Record. 12 January 2007. 2007. № 1/2. P. 93–104.
24. Zhou F., Shefer A., Kong Y., Nuorti J. P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004 // Pediatrics. 2008. Vol. 121(2). P. 253–260.