сославшись на дороговизну исследования и отсутствие понимания влияния результатов на дальнейшую терапию. Родителям предложено обратиться в медико-генетическую консультацию.

Таким образом, семьи, имеющие больного ребенка с ПКБ, нуждаются в медико-генетическом консультировании, так как с помощью молекулярно-генетической диагностики возможны уточнение генетической формы болезни (АДПКБ или АРПКБ) и оценка риска рождения больного ребенка при последующих беременностях, при которых целесообразно проведение пренатальной ДНК-диагностики. Чрезвычайно важны этические аспекты. При ультразвуковом обнаружении кистозного изменения почек плода, пустого мочевого пузыря, легочной гипоплазии на фоне внутриутробной гипотрофии, а также высокого уровня α-фетопротеина и маловодия (17–20-я неделя гестации) следует информировать родителей о неблагоприятном исходе заболевания, отсутствии эффективного лечения этой патологии в настоящее время и обсуждать вопрос о целесообразности дальнейшего сохранения или прерывания беременности.

Литература

1. *Андреева Е.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д.* Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. Нефрология. 2004; 8 (2): 7–13.
2. *Bergman C.* ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatric Nephrology. 2015; 30 (1): 15–30.
3. *Игнатова М.С.* Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития. Нефрология и диализ. 2011; 13 (2): 66–75.
4. *Ермоленко В.М., Батэрдэнэ С.* Аутосомно-доминантная болезнь почек: новые патогенетические и терапевтические аспекты. Нефрология и диализ. 2008; 2: 111–122.
5. *Bonsib SM.* The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010; 134: 554–568.
6. *Steiner P.* Ueber grosscystische Degeneration der Nieren und der Leber. Deutsche Med. Wocheschr. 1899; 25: 677–678.
7. *Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д., Ларионова В.И.* Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей. Нефрология. 2010; 14 (3): 58–67.
8. *Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al.* Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal polycystic kidney disease. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17: 3013–3019.
9. *Фомин В.В., Гирина С.С.* Применение длительно действующих дигидропиридиновых антагонистов кальция для лечения и профилактики хронической болезни почек: возможности и перспективы. Клиническая нефрология. 2010; 2 (3): 72–75.

© *Коллектив авторов, 2014*

С.Л. Морозов, В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, Н.Б. Гусева, В.В. Длин, С.Г. Ворсанова

НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕВОЧКИ С СИНДРОМОМ СИМПСОНА–ГОЛАБИ–БЕМЕЛЯ I ТИПА

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Morozov S.L., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Guseva N.B., Dlin V.V., Vorsanova S.G.

NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION IN THE GIRL WITH THE SIMPSON–GOLABI–BEHMEL SYNDROME TYPE I

Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Russia

В статье представлен клинический случай синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля у девочки. Девочки-гетерозиготные носительницы мутантного гена *GPC3*, как правило, имеют миниманль-

Контактная информация:
Морозов Сергей Леонидович – научный сотрудник отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412 г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-36-53, **E-mail:**

Статья поступила 24.07.14,
принята к печати 28.01.15.

Contact information:
Morozov Sergey Leonidovich – Researcher with the Division of Hereditary and Acquired Renal Diseases of Moscow Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)
Address: Russia 125412 Moscow, Taldomskaya street, 2
Tel.: (495) 483-36-53, **E-mail:**

Received on July 24, 2014;
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

ные клинические признаки либо бессимптомны. Однако в ряде случаев женщины могут иметь выраженные проявления синдрома: встречаются макросомия, макроцефалия, гипертелоризм, широкий и вздернутый кончик носа, макростомия, выдающийся вперед подбородок, гипоплазия ногтей, копчиковый костный придаток, дополнительные поясничные и грудные позвонки. Описаны также высокий рост, грубые черты лица и сниженный интеллект, имеются данные о склонности к развитию злокачественных новообразований. Доказано, что уменьшение активности белка глипикана-3 на 43% приводит к развитию фенотипа синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля у гетерозиготных женщин-носительниц мутаций. Представлено собственное наблюдение девочки с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля, у которой выявлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Данная патология ранее не описана у детей с вышеуказанным синдромом и представляет интерес с точки зрения клинического течения, особенностей терапии и ведения ребенка с такой патологией.

Ключевые слова: *дети, синдром Симпсона–Голаби–Бемеля, ген GPC3, снижение интеллекта, комплекс лицевых микроаномалий, дисфункциональный тип мочеиспускания, ноктурия, энурез.*

The article represents a clinical case of the Simpson–Golabi–Behmel syndrome in the girl. Girls who are the heterozygous bearers of the mutant gene *GPC3* typically have minimal clinical signs or asymptomatic. However, in some cases, women can have pronounced manifestations of the syndrome, such as: macrosomia in some cases, macrocephaly, hypertelorism, broad and tip-tilted nose, macrostomia, jutting chin, hypoplastic nails, coccygeal bone appendage, and additional lumbar and thoracic vertebras. They may also be described as tall, with coarse facial features and reduced intelligence; there is evidence of propensity for the development of malignancies. It is proved that the decrease in activity of the glypican-3 protein by 43% leads to the development of the phenotype Simpson–Golabi–Behmel syndrome in heterozygous female carriers of mutations. The authors submitted their own observation of the girl with the Simpson–Golabi–Behmel syndrome, which revealed neurogenic bladder dysfunction. This pathology has not previously been described in children with the above syndrome and is of interest in terms of the clinical course, treatment and management features of a child with this pathology.

Key words: *children, Simpson–Golabi–Behmel syndrome, GPC3 gene, decreased intelligence, complex facial microanomalies, dysfunctional type of urination, nocturia, enuresis.*

Синдром Симпсона–Голаби–Бемеля I типа – Х-сцепленное заболевание, сопровождающееся гигантизмом, нарушением интеллекта и характерным комплексом микроаномалий. Синдром Симпсона–Голаби–Бемеля получил свое название по имени трех независимых исследователей, впервые описавших данное заболевание. Частота патологии не установлена. В литературе описаны более 130 больных с данным синдромом.

В настоящее время известно два гена, мутации в которых ведут к синдрому Симпсона–Голаби–Бемеля I типа – *GPC3* и *GPC4*. Большинство случаев синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа обусловлено мутациями гена *GPC3*, расположенного на длинном плече хромосомы Х, в участке Xq26. Ген *GPC3* состоит из 8 экзонов, его размер составляет около 500 000 пн. Ген *GPC3* кодирует белок глипикан-3, который функционирует как рецептор на поверхности клеток, позволяющий регулировать клеточный ответ на факторы роста. Мутации в гене *GPC3* приводят к нарушению регуляции глипиканом-3 клеточного ответа на факторы роста, что ведет к увеличению пролиферации клеток, предрасположенности к возникновению новообразований, формированию фенотипа синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа [1].

В гене *GPC3* были найдены делеции или точковые мутации, формирующие фенотип синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа, при этом более половины делеций обнаружены в экзоне 8, в то время как большинство точковых мутаций выявлены в экзоне 3. В гене *GPC3* не обнаружено «горячих точек» мутагенеза, не найдено также корреляций локализации и типа обнаруженных мутаций с фенотипом пациента [2].

В редких случаях синдром Симпсона–Голаби–Бемеля I типа связан с мутациями гена *GPC4*, который состоит из 9 экзонов и расположен в непосредственной близости от гена *GPC3*, примыкая к его 3'-концу. Дупликации экзонов 1–9 гена *GPC4* могут вызывать снижение экспрессии гена *GPC3*, что также приводит к формированию фенотипа синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа [3].

Известен также синдром Симпсона–Голаби–Бемеля II типа, который вызывается мутациями в гене *CXORF5*, картированном в участке Xp22 и состоящем из 23 экзонов [4]. Клиническая картина II типа синдрома отличается тяжелым течением и высокой частотой неонатальной смертности.

Первые признаки синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа можно заподозрить еще внутриутробно, начиная со срока беременности 16 недель. Можно наблюдать многоводие, макросомию, висцеромегалию, кранио-фациальные аномалии, аномалии почек, полидактилию, диафрагмальные грыжи при ультразвуковом исследовании плода. Вес новорожденных может достигать 5900 г и более. В периоде новорожденности могут наблюдаться угрожаемые для жизни состояния – гипогликемия и обструкции дыхательных путей. В дальнейшем показатели

длины тела, массы и окружности головы превышают возрастную норму на 2–3 стандартных отклонения. По данным литературы [5], длина тела взрослых с данным заболеванием превышала 97-й центиль и составляла от 188 до 210 см.

Основными признаками синдрома являются макроцефалия и характерные черты лица (грубые черты, антимонголоидный разрез глаз с гипертелоризмом, эпикант, короткий широкий нос с широкой плоской переносицей и вздернутым кончиком, большой рот, макроглоссия, короткая уздечка языка, высокое нёбо, срединная бороздка на нижней губе, широкая выступающая нижняя челюсть). Как правило, встречаются аномалии развития опорно-двигательного аппарата, включающие синдактилию II и III пальцев кистей и стоп, полидактилию, широкие I пальцы кистей и стоп, синостозы II–III шейных позвонков, шейные ребра, добавочный поясничный позвонок, аномалии крестцового и копчикового отделов позвоночника, воронкообразную деформацию грудной клетки. К более редким симптомам относят расщелины верхней губы и нёба, пороки развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной, центральной нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Среди аномалий мочеполовой системы встречаются нефромегалия, поликистоз почек, удвоение почечной лоханки, дольчатые почки, гипоспадия и др. Общий вид пациентов «бульдогообразный», в связи с чем одним из синонимов названия синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля является «синдром бульдога».

Данный синдром относится к группе заболеваний с предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Частота развития опухолей, по данным литературы, составляет 10%, большинство их них (94%) локализованы в абдоминальной области и являются злокачественными. Наиболее часто регистрируются опухоль Вильмса, гепатобластома, нейробластома надпочечника, гонадобластома и гепатоцеллюлярная карцинома [6].

Девочки-гетерозиготные носительницы мутантного гена *GPC3*, как правило, имеют минимальные клинические признаки либо вообще не имеют симптомов заболевания. Однако в ряде случаев женщины могут иметь выраженные проявления синдрома: встречаются макросомия, макроцефалия, гипертелоризм, широкий и вздернутый кончик носа, макростомия, выдающийся вперед подбородок, гипоплазия ногтей, копчиковый костный придаток, дополнительные поясничные и грудные позвонки. Описаны также высокий рост, грубые черты лица и сниженный интеллект, имеются данные о склонности к развитию злокачественных новообразований. Доказано, что уменьшение активности белка глипикана-3 на 43% приводит к развитию фенотипа синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля у гетерозиготных женщин-носительниц мутаций. Установлено, что в формировании фенотипа синдрома у таких женщин играют роль особенности инактивации хромосомы X. Так, наиболее выраженные клинические проявления синдрома у лиц женского пола возникают в результате неблагоприятного сдвига инактивации хромосомы X, при котором в клетках женщины преимущественно активна хромосома X с мутацией [7].

Диагностика синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля I типа основана на генеалогических данных, указывающих на X-сцепленный тип наследования, клинических проявлениях, результатах функциональных методов (эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек) и молекулярно-генетического тестирования – обнаружении мутаций в генах *GPC3* и *GPC4*. На первом этапе молекулярно-генетического тестирования у больных проводят анализ последовательности гена *GPC3* с целью поиска точковых мутаций. Если последние не обнаружены, то проводят анализ делеций/дупликаций гена *GPC3*. При отсутствии таковых на следующем этапе проводят анализ делеций/дупликаций гена *GPC4*.

Лечение заболевания симптоматическое. Профилактика основана на медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике. В семейных случаях заболевания мать пробанда является облигатной носительницей. Если пробанд – единственный больной член семьи, то возможны два варианта: в первом – мать является носительницей, во втором – пробанд имеет мутацию de novo. Вероятность передачи мутации матерью-носительницей ребенку при каждой беременности составляет 50%. Больной мужчина передает мутацию всем своим дочерям, но ни одному из сыновей. Пренатальная диагностика во время беременности может осуществляться с помощью биопсии хориона либо кордоцентеза с последующим определением мутаций генов *GPC3* или *GPC4*.

Представляем собственное наблюдение девочки с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля, у которой выявлена нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Данная патология ранее не описана у детей с вышеуказанным синдромом и представляет интерес с точки зрения клинического течения, особенностей терапии и ведения ребенка с такой патологией.

Анна К. 2002 г.р., поступила в отделение наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в возрасте 11 лет с жалобами на ночное и дневное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание, нарушение поведения в виде повышенной раздражительности, плаксивости, неустойчивости настроения в течение суток. Ранее у девочки отмечались часто рецидивирующие циститы.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от II беременности, протекавшей с анемией I степени, на фоне угрозы прерывания беременности на всем протяжении. Роды II, быстрые. Вес при рождении 3500 г,

длина 54 см. На 3-и сутки жизни у девочки отмечался судорожный синдром, в связи с чем ребенок был переведен в реанимационное отделение, где получал противосудорожную и седативную терапию. На первом году жизни ребенок наблюдался у невролога с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, синдром внутричерепной гипертензии, судорожный синдром, синдром двигательных нарушений. Впервые мочевой синдром в виде рецидивирующей лейкоцитурии был выявлен в 3-летнем возрасте, с этого времени у ребенка отмечаются ночное и дневное недержания мочи, императивные мочеиспускания. Получала курсы лечения антибиотиками и уросептиками с положительным эффектом.

При поступлении в мае 2014 г. в отделение наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ состояние расценивалось как средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие высокое: вес 52 кг (>95^{o}/oo), рост 162 см (>95^{o}/oo). Обращают на себя внимание снижение интеллекта, хронические аффективные расстройства, аутистические черты личности, комплекс лицевых микроаномалий, в т.ч. грубые черты лица, эпикант, короткий широкий нос с плоской переносицей и вздернутым кончиком, большой рот, макроглоссия, короткая уздечка языка, крупный подбородок. Был заподозрен синдром Симпсона–Голаби–Бемеля. При генетическом исследовании в молекулярно-генетической лаборатории «Геномед» у девочки методом хромосомного микроматричного анализа выявлена дупликация (геномная локализация: Xq26.2, 133086008-133090740; размер: 4732 пн), затронувшая экзон 2 гена *GPC3*, мутации в котором связаны с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля I типа. Данная мутация была выявлена впервые. Кроме того, у ребенка выявлена неслучайная инактивация хромосомы X, сдвиг X-инактивации составил более 80% .

Основными жалобами на момент осмотра являлись ежедневный энурез, дневное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускания. В клиническом анализе мочи патологии не выявлено. При УЗИ почек и мочевого пузыря обнаружены повышение подвижности правой почки, признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (утолщение стенки мочевого пузыря, умеренное количество остаточной мочи). Ритм моче-испускания: 7–8 раз в сутки со среднеэффективным объемом 132 мл. Отмечались преобладание ночного диуреза над дневным (52% от суточного) и снижение ночной осмолярности мочи, что косвенно указывало на дефицит антидиуретического гормона (АДГ). При урофлоуметрическом исследовании на уродинамической системе Medtronic (США) отмечался фракционный тип мочеиспускания с наличием остаточной мочи – 30 мл (рис. 1).

На ретроградной цистотонометрии отмечались снижение цистометрического объема мочевого пузыря (126 мл), высокое внутрипузырное давление более 30 см H_2O (рис. 2). Был диагностирован гиперрефлекторный, неадаптированный мочевой пузырь.

На основании комплексного обследования ребенку был поставлен диагноз: синдром Симпсона–Голаби–Бемеля I типа; нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; дисфункциональный тип мочеиспускания; ноктурия; повышение подвижности правой почки.

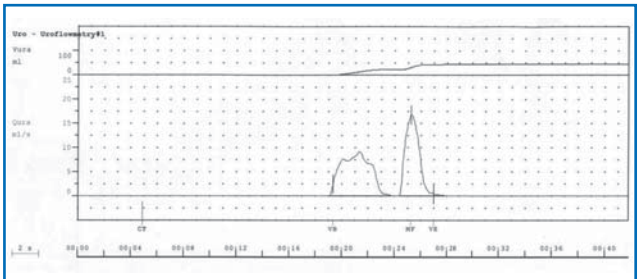

Рис. 1. Урофлоуметрия Анны К.

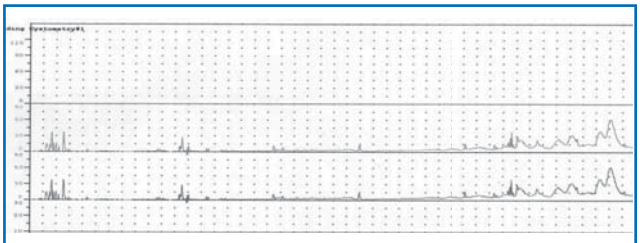

Рис. 2. Ретроградная цистотонометрия Анны К.

Ребенку проводилось комплексное лечение: Дальфаз 0,1 мг/кг, Минирин – таблетки подъязычные 120 мг/сут, нейромультивит. Уже к 10-му дню лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения частоты энуреза до нескольких раз в неделю, купирования симптомов дневного недержания мочи.

Ранее отдельными авторами исследовались особенности инактивации хромосомы X у лиц женского пола с клиническими признаками синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля. Так, S. Yano et al. [7] описали семью с тремя детьми с данной патологией, один из которых женского пола имел развернутые клинические проявления синдрома, мать этих больных была носительницей мутации гена *GPC3*, которую передала всем трем детям. Мать имела отдельные стертые признаки заболевания. У больной дочери наблюдался умеренный неблагоприятный сдвиг X-инактивации, в связи с чем в большинстве ее клеток была активна мутантная хромосома X, что привело к выраженным клиническим проявлениям. У матери отмечалась равная X-инактивация, что объясняло отсутствие у нее симптоматики.

У наблюдаемой нами девочки, так же как у пациентки, описанной S. Yano et al., неблагоприятный сдвиг X-инактивации привел к клиническим проявлениям в виде умственной отсталости, высокого роста, специфичных для синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля черепно-лицевых особенностей.

Ранее при данной патологии не описаны случаи нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Клинически у нашей больной был выявлен дисфункциональный тип мочеиспускания с натуживанием в 2–3 приема. На урофлоуграмме зарегистрирован фракционный тип кривой, что указывало на недостаточное расслабление шейки мочевого пузыря. При фракционном типе

мочеиспускания у ряда больных определяется гиперактивность детрузора, что мы наблюдали и у нашей пациентки [8]. Описание нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у ребенка с синдромом Симпсона–Голаби–Бемеля вносит вклад в исследование фенотипической вариабельности заболевания.

Особенностями терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при синдроме Симпсона–Голаби–Бемеля является противопоказание к назначению физиотерапевтических методов лечения, так как имеется высокий риск развития онкологических заболеваний. Учитывая выраженное поражение ЦНС у нашего ребенка, назначение классических препаратов оксибутинина, троспия хлорида не показано, так как эти препараты могут усугубить неврологические нарушения у пациента. Принимая во внимание дисфункциональное мочеиспускание у пациентки, которое обусловлено недостаточным расслаблением шейки мочевого пузыря из-за циркулярной гипоксии, препаратами выбора являются α-блокаторы [8, 9].

Патогенетически такое лечение объясняется особенностями расположения большинства α-рецепторов в уретре и шейке мочевого пузыря, а также некоторой их части – в периферических кровеносных сосудах. При назначении α-блокаторов снижается напряжение в шейке мочевого пузыря и снижается сосудистый тонус. За счет улучшения сокращения–расслабления шейки мочевого пузыря происходит нормализация процесса мочеиспускания: порции мочи увеличиваются за счет уменьшения объема остатка мочи, улучшается функционирование детрузора, между мочеиспусканиями увеличивается сухой промежуток.

Учитывая комбинацию ночной полиурии и снижение ночной осмолярности мочи (косвенные признаки латентного дефицита АДГ) с дисфункциональным нарушением мочеиспускания, ребенку была назначена комплексная терапия препаратами Дальфаз и Минирин. Дальнейшее наблюдение показало хороший клинический эффект в виде уменьшения частоты энуреза, купирования симптомов дневного недержания мочи, исчезновения императивного мочеиспускания.

Таким образом, особенностью данного наблюдения является то, что фенотип синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля развился у пациентки женского пола в результате сочетания мутации в гене *GPC3* со сдвигом инактивации хромосомы X. Подобные случаи чрезвычайно редки и подчеркивают возможность развития у девочки сцепленных с полом заболеваний, наблюдаемых преимущественно у мужчин.

Кроме того, необычным является наличие у ребенка нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, не описанной ранее при синдроме Симпсона–Голаби–Бемеля. Обнаружение у девочки данной патологии дополняет знания о клинических проявлениях синдрома.

Литература

1. *Budny B, Chen W, Omran H, et al.* A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. Hum. Genet. 2006; 120: 171–178.
2. *Jones KL, Smith DW.* Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation. 6th Ed. Elsevier Health Sciences, 2005: 187–188.
3. *Lapunzina P.* Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2005; 137: 53–71.
4. *Mariani S, Iughetti L, Bertorelli R, et al.* Genotype/phenotype correlations of males affected by Simpson–Golabi–Behmel syndrome with *GPC3* gene mutations: patient report and review of the literature. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003; 16: 225–232.
5. *Sakazume S, Okamoto N, Yamamoto T, et al. GPC3* mutations in seven patients with Simpson–Golabi–Behmel syndrome. Am. J. Med. Genet. 2007; 143A: 1703.
6. *Waterson J, Stockley T, Segal S, et al.* Novel duplication in glypican-4 as an apparent cause of Simpson–Golabi–Behmel syndrome (Letter). Am. J. Med. Genet. 2010; 152A: 3179–3181.
7. *Yano S, Baskin B, Bagheri A, et al.* Familial Simpson–Golabi–Behmel syndrome: studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. Clin. Genet. 2011; 80: 466–471.
8. *Морозов С.Л.* Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (4): 24–29.
9. *Гусева Н.Б., Длин В.В., Морозов С.Л., Буянова К.В.* Синдром гиперактивного мочевого пузыря с никтурией у детей: выбор оптимальной тактики лечения. Педиатрия. 2014; 93 (2): 27–34.