

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ, КОЛОНИЗИРОВАННЫХ СРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В

© К.А. Оганян¹, О.Н. Аржанова^{1,2}, Ю.М. Пайкачева³, С.Л. Зациорская²

¹ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

³ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 49–54. doi: 10.17816/JOWD66249-54

Поступила в редакцию: 01.03.2017

Принята к печати: 05.04.2017

■ **Актуальность.** Стрептококки группы В (СГВ), *Streptococcus agalactiae*, являются возбудителями тяжелой инфекции плода и новорожденного ребенка. **Целью исследования** явилось изучение эффективности и безопасности антибактериальной терапии с использованием амоксициллина с клавулановой кислотой и джозамицина у беременных женщин с наличием СГВ, а также влияния антибактериальной терапии на перинатальные исходы. **Материалы и методы.** Для выделения и идентификации стрептококков и уреоплазм использовали бактериологический метод исследования. В статье представлены результаты обследования 99 беременных женщин, урогенитальный тракт которых был колонизирован СГВ и уреоплазмами, течение их беременности, родов и перинатальные исходы. **Результаты.** Все женщины были разделены на три группы: I группа — 29 (29,3 %) женщин с наличием СГВ в урогенитальном тракте, получавших во время беременности амоксициллин с клавулановой кислотой; II группа — 24 (24,2 %) женщины с наличием СГВ и уреоплазм, получавшие во время беременности джозамицин; III группа — 46 (46,5 %) женщин с наличием СГВ, которым антибактериальная терапия во время беременности не проводилась. Полученные результаты подтвердили данные зарубежных авторов о высокой частоте осложнений течения беременности и родов у женщин, колонизированных стрептококками группы В, не получавших антибактериальную терапию. При этом достоверно чаще происходила колонизация СГВ кожных покровов и слизистых новорожденных, развивалась внутриутробная инфекция у детей, рожденных от этих матерей. **Заключение.** При обнаружении СГВ в мочеполовых путях беременных необходимо проводить антибактериальную терапию для профилактики осложнений беременности, родов и внутриутробного инфицирования плода. Причем при одновременном выявлении стрептококков группы В и уреоплазм эффективнее назначать джозамицин (вильпрафен), который действует на оба микроорганизма.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; беременность; осложнения беременности и родов; перинатальные исходы; антибактериальная терапия; амоксициллин; джозамицин.

ANTIBACTERIAL TREATMENT OF PREGNANT WOMEN COLONIZED BY STREPTOCOCCUS GROUP B

© К.А. Oganyan¹, O.N. Arzhanova^{1,2}, Yu.M. Paykacheva³, S.L. Zatsiorskaya²

¹St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;

³FGBUZ “Clinical Hospital No 122 named after L.G. Sokolov”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(2):49-54. doi: 10.17816/JOWD66249-54

Received: 01.03.2017

Accepted: 05.04.2017

■ **Relevance.** Streptococcus group B (GBS), *Streptococcus agalactiae*, are the causative agents of severe infections of the fetus and newborn child. **The aim** of the study was to investigate the efficacy and safety of antibacterial therapy with the use of amoxicillin with clavulanic acid and josamycin pregnant women with GBS, as well as the impact of antibiotic therapy on perinatal outcomes. **Materials and methods.** For isolation and identification of Streptococcus and Ureaplasma used bacteriological method of research. The article presents the results of a survey of 99 pregnant women, the urogenital tract, which are colonized by streptococcus group B (GBS) and Ureaplasma, during their pregnancy, delivery and perinatal outcomes. **Results.** All women were divided into three groups: I group — 29 (29.3%) women, with the presence of GBS in the urogenital tract and treated during pregnancy amoxicillin with clavulanic acid, group II — 24 (24.2%) women with the presence of GBS and Ureaplasma treated during pregnancy josamycin, group III — 46 (46.5%) of women with available GBS, which antibacterial therapy during pregnancy was not conducted. Our results confirmed the data of foreign authors about the high frequency of complications of pregnancy and delivery in women colonized by Streptococcus group B who

did not receive antibiotic therapy. Thus it often happened GBS colonization of the skin and mucous membranes of infants, develop in utero infection in children born to these mothers. **Conclusion.** Upon detection of GBS in the urogenital tract of pregnant women is necessary to carry out antibacterial therapy for the prevention of complications of pregnancy, delivery and intrauterine infection of the fetus. Moreover, in the simultaneous detection of Streptococcus group B and Ureaplasma effective to schedule josamycin (wilprafen), which acts on both of the microorganism.

■ **Keywords:** *Streptococcus* group B; pregnancy; complications of pregnancy and childbirth; perinatal outcomes; antibacterial therapy; amoxicillin; josamycin.

Введение

Стрептококки группы В (СГВ), *Streptococcus agalactiae*, являются возбудителями тяжелой инфекции плода и новорожденного ребенка. Известно, что многие детерминанты вирулентности СГВ локализованы не в ядре генома, а на островах патогенности XII, несущего известные гены патогенности *sspBI*, *scpB*, *lmb* [1].

Частота колонизации СГВ урогенитального тракта беременных женщин, по данным литературы, в разных регионах мира составляет 10–40 %. При этом передача СГВ от матери новорожденному в родах происходит в 40–75 % случаев. Чаще всего имеет место колонизация поверхности кожи, слизистых оболочек без развития инфекционного процесса, то есть дети остаются здоровыми [2–6]. Внутриутробная инфекция при этом может развиваться в 21,8–61,6 % случаев [2, 3, 7].

Стрептококки группы В могут длительно персистировать на слизистой прямой кишки и в перианальной области и периодически реколонизировать урогенитальный тракт беременных. Они могут стать причиной хориоамнионита, плацентита, задержки развития плода. Передача СГВ от матери ребенку происходит во время родов при прохождении плода через родовой канал. В ряде случаев передача СГВ плоду происходит внутриутробно при заглатывании и/или аспирации инфицированных околоплодных вод как при преждевременном их излитии, так и при интактных плодных оболочках. Это подтверждается тем, что СГВ были обнаружены у новорожденных при родоразрешении женщины путем операции кесарева сечения [2, 4, 8]. В ряде случаев инфекция, вызванная СГВ, может стать причиной ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, мертворождений.

При обнаружении СГВ и наличии показаний рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики в родах пенициллином или клиндамицином [2, 6, 8].

Цель

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности антибактериальной терапии с использованием амоксициллина с клавулановой кислотой и джозамицина у беременных женщин с наличием СГВ, а также влияния антибактериальной терапии на перинатальные исходы.

Материалы и методы

Обследование беременных и новорожденных проводилось в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Всего обследовано 99 беременных женщин, у которых СГВ были обнаружены в урогенитальном тракте в III триместре беременности, из них у 24 женщин СГВ выявлялись одновременно с уреаплазмами. Кроме того, были обследованы 99 детей, родившихся у этих женщин.

Клиническими материалами для исследования у беременных служили вагинальный секрет и средняя порция свободно выпущенной мочи; у новорожденных исследовали отделяемое зева, полости носа, меконий, поверхность кожи вокруг пуповинного остатка, подмышечных и паховых складок. Клинический материал у новорожденных брали на 1–2-е сутки жизни.

Для выделения и идентификации стрептококков и уреаплазм использовали бактериологический метод исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 6,0). Достоверность разницы двух величин определяли с помощью вычисления критерия Стьюдента. Критерий достоверности изменений считали при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Все женщины были разделены на три группы: I группа — 29 (29,3 %) женщин, получавших во время беременности амоксициллин с клавулановой кислотой (флемоклав солютаб) по 625 мг 3 раза в день 5 дней при выявлении СГВ в урогенитальном тракте, II группа —

24 (24,2 %) женщины, получавшие во время беременности джозамицин (вильпрафен) 500 мг 3 раза в день 7 дней при одновременном выявлении СГВ и уреоплазм, III группа — 46 (46,5 %) женщин с наличием СГВ, которым антибактериальная терапия во время беременности не проводилась по разным причинам, в основном из-за отказа беременных принимать антибиотики.

Критериями для проведения лечения в первой группе являлись следующие данные: выделение СГВ из мочи и/или из отделяемого влагалища беременных женщин в значительном количестве (> 104 КОЕ/мл мочи или на 1 г вагинального секрета), во второй группе — одновременное выделение СГВ и уреоплазм из мочи и/или влагалища в количестве > 104 КОЕ/мл. Лечение проводили в III триместре беременности.

При сравнении трех групп было отмечено, что только у беременных, не получавших антибактериальные препараты, были достоверно чаще выявлены такие осложнения, как угроза прерывания беременности и многоводие ($p < 0,05$). Гестозы достоверно чаще встречались в первой группе ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 1.

Роды во всех группах осложнились несвоевременным отхождением околоплодных вод почти в половине случаев.

Преждевременные роды в срок 35/36 недель беременности достоверно чаще происходили в III группе женщин, которым не проводилось профилактическое назначение антибактериальных препаратов, в $45,6 \pm 5,0$ % случаев ($p < 0,05$).

Также у пациенток III группы асфиксия новорожденных легкой степени (6 баллов по шкале Апгар) встречалась достоверно чаще, чем в I и II группах ($p < 0,05$). Из осложнений родов в III группе достоверно чаще по сравнению с I группой (в $6,5 \pm 3,6$ %) имело место ручное отделение последа. Во II группе ручное отделение последа было еще чаще (в $12,5 \pm 6,8$ %). Субинволюция матки в послеродовом периоде у беременных, не получавших антибактериальные препараты, встречалась в $28,3 \pm 6,65$ % случаев, что было существенно чаще, чем в двух первых группах ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 2.

У 99 женщин, которые находились под наблюдением, родилось 99 живых детей: 78 ($78,8 \pm 4,1$ %) доношенных детей и 21 ($21,2 \pm 4,1$ %) недоношенный ребенок. Недоношенные дети были рождены только в III группе в срок беременности 35/36 недель. Стрептококки группы В были выделены у 20 детей ($43,5 \pm 7,3$ %), родившихся у матерей, не получавших антибактериальную терапию во время беременности (III группа), $p < 0,05$. В этой группе СГВ у новорожденных выделялись из разных участков тела (от 2 до 8) (слуховой проход, зев, полость носа, меконий, кожа вокруг пуповинного остатка, подмышечные и паховые складки). В I–II группах СГВ был выделен лишь у 3 новорожденных ($5,66 \pm 3,21$ %). В III группе из 20 детей у 12 ($26,1 \pm 6,5$ %) была диагностирована внутриутробная инфекция. Все дети с диагнозом внутриутробной инфекции родились с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. В I группе только у одного ребенка

Таблица 1

Осложнения беременности у женщин, колонизированных СГВ в III триместре беременности

Table 1

Complications of pregnancy in women colonized with group B *Streptococcus* in the III trimester of pregnancy

Осложнения беременности у женщин	I группа <i>n</i> = 29		II группа <i>n</i> = 24		III группа <i>n</i> = 46	
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i> , %	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i> , %	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i> , %
Угрожающие преждевременные роды	8	27,6 ± 8,3	3	12,5 ± 6,8	20	43,5 ± 7,3**, ***
Многоводие	3	8,8 ± 4,9	2	8,3 ± 5,6	10	21,7 ± 6,1***
Гестоз	18	62,1 ± 9,0*	8	29,6 ± 8,8	15	32,6 ± 6,9
Плацентарная недостаточность	6	20,7 ± 7,5	7	29,2 ± 9,3	13	28,3 ± 6,6
Гипотрофия плода	4	13,8 ± 6,4	3	12,5 ± 6,8	4	8,7 ± 4,2

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,05$; *** $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 2

Осложнения родов и послеродового периода у женщин, получавших и не получавших лечение по поводу колонизации СГВ во время беременности

Table 2

Complications of childbirth and the postpartum period in women receiving and not receiving treatment for colonization group B *Streptococcus* during pregnancy

Осложнения родов и послеродового периода у женщин	I группа n = 29		II группа n = 24		III группа n = 46	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
Преждевременные роды	0	0	0	0	21	45,6 ± 5,0**
Несвоевременное излитие околоплодных вод	12	41,4 ± 9,1	10	41,7 ± 10,1	26	56,5 ± 7,3
Асфиксия плода и новорожденного	2	6,9 ± 4,7	0	0	6	13,0 ± 5,0**
Ручное отделение плаценты и выделение последа	0	0	3	12,5 ± 6,8	3	6,5 ± 3,6**
Субинволюция матки	4	13,8 ± 6,4	3	12,5 ± 6,8	13	28,3 ± 6,6**

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,05$; *** $p_{2-3} < 0,05$

Таблица 3

Колонизация СГВ и состояние новорожденных детей, родившихся у матерей трех групп

Table 3

Colonization with group B *Streptococcus* and condition of newborn infants born to mothers of three groups

Колонизация СГВ и состояние новорожденных детей	I группа n = 29		II группа n = 24		III группа n = 46	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
Колонизация новорожденных СГВ	2	6,94 ± 4,7	1	4,24 ± 4,1	20	43,5 ± 7,3**, ***
Внутриутробная инфекция (ВУИ) стрептококковой группы В-этиологии	1	3,4 ± 3,4	0	0	12	26,1 ± 6,5** ***

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,05$; *** $p_{2-3} < 0,05$

был установлен диагноз внутриутробной инфекции. Во II группе больных детей не было. Эти данные представлены в табл. 3.

При гистологическом исследовании плаценты у женщин, которым в III триместре беременности был назначен в качестве антибактериальной терапии амоксициллин с клавулановой кислотой (флемоклав солютаб), воспалительные изменения в плаценте встречались в 58,3 ± 10,1 % случаев, во внеплацентарных оболочках — в 75,0 ± 8,8 %, хроническая плацентарная недостаточность отмечена в 58,3 ± 10,1 %. Во II группе женщин, получавших джозамицин (вильпрафен), воспалительные изменения в плаценте встречались в 62,5 ± 9,9 % случаев, во внеплацентарных оболочках — в 50,0 ± 10,2 %, хроническая плацентарная недостаточность — в 54,2 ± 10,2 %. В III группе женщин, которым не назначали антибактериальные препараты, воспалительные

изменения в плаценте встречались в 30 случаях (65,2 ± 7,0 %), во внеплацентарных оболочках — в 36 случаях (78,3 ± 6,1 %), хроническая плацентарная недостаточность была отмечена в 10 случаях (21,7 ± 6,1 %). Различия в патологии плаценты у женщин в трех группах статистически незначимы ($p > 0,05$).

Обсуждение и заключение

Полученные нами данные показали, что из осложнений беременности только в группе пациенток, не получавших лечение в III триместре беременности при выделении СГВ из мочеполовых органов, встречались такие осложнения, как угроза прерывания беременности и многоводие. Преждевременные роды произошли у этих женщин в 45,6 ± 5,0 % случаев. В группе женщин, получивших антибактериальную терапию, все роды были в срок.

Полученные нами результаты подтвердили данные зарубежных авторов и наши предыдущие исследования о высокой вероятности колонизации СГВ кожных покровов и слизистых новорожденных, рожденных от матерей, у которых урогенитальный тракт был колонизирован СГВ и которые не получали лечения [2–7]. Причем эффективно было назначение как амоксициллина с клавулановой кислотой (флемоклав солютаб), так и джозамицина (вильпрафен). Колонизация СГВ новорожденных достоверно чаще была в III группе (без лечения) — у $43,5 \pm 7,3 \%$, $p < 0,05$. У женщин I группы, получавших антибиотик пенициллинового ряда (флемоклав солютаб) в III триместре беременности, колонизация новорожденных СГВ наблюдалась лишь в двух случаях ($6,94 \pm 4,7 \%$), а во II группе женщин, которые получали макролид джозамицин (вильпрафен), только у одного ребенка ($4,24 \pm 4,1 \%$). Таким образом, антибактериальная терапия достоверно снижает частоту колонизации плода и новорожденного стрептококками группы В. Внутриутробная инфекция стрептококковой В-этиологии достоверно чаще была диагностирована у детей, родившихся у женщин, не получавших лечения в III триместре беременности, — $26,1 \pm 6,5 \%$ ($n = 12$, $p < 0,05$). В группе женщин, получавших антибактериальную терапию, только у одного ребенка была диагностирована внутриутробная инфекция ($3,4 \pm 3,4 \%$). Данные, полученные в нашем исследовании, совпадают с данными литературы [2–4, 6, 7].

Воспалительные изменения в плаценте выявлялись с одинаковой частотой в группах женщин, получавших и не получавших антибактериальную терапию во время беременности. Плацента, как известно, представляет собой мощный барьер на пути восходящей инфекции и передачи возбудителя плоду. Поэтому, несмотря на наличие у матери СГВ, которые могут вызвать воспалительные изменения в плаценте в ранние сроки, при проведенном лечении в срок после 35 недель беременности колонизации новорожденных не произошло.

Применение флемоклава солютаба и вильпрафена при лечении инфекции, связанной с СГВ и в сочетании СГВ с уреоплазмами, не вызывало побочных действий, было эффективно (в группе СГВ — $93,1 \%$, в группе сочетания СГВ с уреоплазмами — $95,4 \%$) и безопасно.

Исходя из проведенного исследования видно, что в комплекс обязательного обследования беременных необходимо включать микробио-

логическое исследование на наличие стрептококков группы В во влагалище, моче, слизистой прямой кишки. Это исследование необходимо повторить при сроке гестации 35–37 недель, как это рекомендует Центр по контролю за заболеваемостью (CDC, 2010) [8], и проводить антибиотикопрофилактику в 1-м периоде родов у тех пациенток, которые не получали лечения во время беременности.

При обнаружении СГВ в мочеполовых путях беременных необходимо проводить антибактериальную терапию для профилактики осложнений беременности, родов и внутриутробного инфицирования плода. Причем при одновременном выявлении стрептококков группы В и уреоплазм эффективнее назначать джозамицин (вильпрафен), который действует на оба микроорганизма. В настоящее время продолжается изучение островков патогенности XII в клинических штаммах СГВ, несущих известные гены патогенности *sspBI*, *scpB*, *lmb*, и их связи с клиническими проявлениями заболевания. Это важно для выяснения факторов формирования вирулентного фенотипа стрептококков и патогенеза стрептококковых заболеваний.

Литература

1. Kuleshevich EV, Savicheva AM, Arzhanova ON, Suvorov A. N. Distribution and genetic organization of pathogenicity island XII among the clinical strains of GBS. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2013;28(1):15-9.
2. Оганян К.А. Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. [Oganjan KA. Techenie i ishod beremennosti pri kolonizacii mochepolovogo trakta zhenshin streptokokkami gruppy V i D. [dissertation]. Saint Petersburg; 2008. (In Russ.)]
3. Тотолян А.А. Стрептококки группы В в патологии человека. – СПб.: Человек, 2009. [Totoljan AA. Streptokokki gruppy V v patologii cheloveka. Saint Petersburg: Chelovek; 2009. (In Russ.)]
4. Оганян К.А., Аржанова О.Н., Савичева А.М. Профилактическое назначение антибактериальных препаратов беременным женщинам, колонизированным стрептококками группы В // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 2. – С. 59–63. [Oganjan KA, Arzhanova ON, Savicheva AM. Prophylactic antimicrobial drugs to pregnant women colonized with group B streptococcus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;(2):59-63. (In Russ.)]

5. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD007467. doi: 10.1002/14651858.CD007467.pub4.
6. Six A, Joubrel C, Tazi A, Poyart C. Maternal and perinatal infections to *Streptococcus agalactiae*. *Presse Med.* 2014;43(6Pt1):706-14. doi: 10.1016/j.lpm.2014.04.008.
7. Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: In infectious diseases of the fetus and newborn infant. 3rd ed. Philadelphia; 2004:980-1054.
8. Provisional Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Date of posting of provisional recommendations. Guidelines in CDC Morb. and Mortal. Wkly Rep. 2010.
9. Mahieu L, Langhendries JP, Cossey V, et al. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2014;69(5):313-319. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000054.

■ Адреса авторов для переписки (*Information about the authors*)

Кристина Альбертовна Оганян — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** k.oganyan@spbu.ru.

Ольга Николаевна Аржанова — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерств, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; акушерское отделение патологии беременности № 1 ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru.

Юлия Михайловна Пайкачева — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова», Санкт-Петербург. **E-mail:** yupiter122@mail.ru.

Светлана Львовна Зацiorsкая — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** zatziorskaya@yandex.ru.

Kristina A. Ohanyan — PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medical Faculty. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** k.oganyan@spbu.ru.

Olga N. Arzhanova — MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive. Medical Faculty, Saint Petersburg State University; Department of Obstetrics Pathology Pregnancy No 1. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru..

Julia M. Paykacheva — MD, obstetrician-gynecologist. FGBUZ “Clinical Hospital No 122 named after L.G. Sokolov”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** yupiter122@mail.ru.

Svetlana L. Zatsiorsky — PhD, Laboratory of Microbiology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** zatziorskaya@yandex.ru.