

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Литвиненко И.В.¹, Красаков И.В.^{1,2}, Сахаровская А.А.³

¹ ВМедА им. С.М. Кирова, ² ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ, ³ СПб ГБУЗ ГБ № 40, Санкт-Петербург

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (тельц Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2].

Хроническое медленно прогрессирующее течение процесса при этом заболевании может меняться с развитием острой декомпенсации БП – внезапного нарастания симптомов паркинсонизма, сопровождающегося существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющегося более 24 часов, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии [3]. Данное расстройство развивается у 0,3-1% больных БП ежегодно, а в 10% случаев приводит к летальному исходу.

Основными проявлениями острой декомпенсации БП являются:

- акинетический криз (АК);
- акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром (АГС);
- злокачественный нейролептический синдром (ЗНС);
- тяжелые инвалидирующие дискинезии с гипертермией;
- психоз;
- серотониновый синдром (СС).

Неотложные состояния при БП, в зависимости от состояния и степени вовлеченности дофаминергической системы, условно можно разделить на две группы:

1. Неотложные состояния, возникающие в результате дофаминергического дисбаланса:

А – развивающиеся в период «OFF» или гиподисфункции дофаминергической системы: синдром паркинсонизма – гиперпирексия или акинетический криз;

Б – развивающиеся в период «ON» или избыточной активности дофаминергической системы: психоз, тяжелая дискинезия с гиперпирексией и т.п.;

2. Неотложные состояния, не связанные напрямую с состоянием дофаминергической системы (серотониновый синдром, электролитные нарушения и т.п.)

Акинетический криз и акинетико-гипертермический (злокачественный) синдром

Акинетический криз – резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, спутанности сознания, анартрии, нарушения глотания и вегетативными расстройствами (тахикардия, артериальная гипотензия, недержание мочи, потоотделение). Для акинетико-гипертермического синдрома характерны симптомы акинетического криза, а также гипертермия (гиперпирексия), вызванная дисфункцией гипоталамуса.

К основным причинам развития АК и АГС относятся:

- изменение дофаминергической терапии;
- блокада дофаминергических рецепторов;
- интеркуррентные состояния;
- нарушение работы системы глубокой электростимуляции (при наличии таковой у пациента).

Точная частота развития АК и АГС не известна. Наиболее цитируемой работой, в которой обсуждается частота встречаемости данных расстройств, является статья М. Serrano-Duenas [4]. Согласно его данным, у 3,6% (11 пациентов из 305) регулярно наблюдаемых им пациентов с БП в течение 9 лет развилось данное расстройство. Среди всех осмотренных за 9 лет пациентов с БП данный процент составил 0,04%. Во всех случаях причиной развития АГС являлась самостоятельная отмена препаратов леводопы без согласования с лечащим врачом. С другой стороны, в исследовании ELLDOPA [5], в которое были включены пациенты с ранней стадией заболевания, в результате двухнедельной отмены леводопы ни у одного из 361 пациента не развился АГС. Данный факт указывает на значение выраженности дегенерации нигростриатного пути, отражающего стадию заболевания в развитии акинетического криза.

Патофизиология акинетического криза окончательно не ясна, однако очевидно, что в основе его развития лежит не только отмена препарата. Особенностью АК является низкая эффективность возобновленной терапии леводопой, при этом срок начала ответа может достигать 11 дней. Таким образом, во время акинетического криза, по-видимому, развивается временная блокировка ответа на привычную для пациента терапию. В 2014 г. была опубликована работа [6], в которой при помощи СПЕКТ с лигандом [123I] FP-CIT, проведенной до, в период и после акинетического криза, было показано, что в острый период происходит значимое снижение накопления лиганда в пресинаптических терминалях стриатума и его дальнейшее медленное восстановление.

Впервые АГС был описан в 80-е годы XX в. у пациентов во время прекращения дофаминергической терапии в рамках проведения «лекарственных каникул». В настоящее время, в связи с пониманием всей опасности «лекарственных каникул», наиболее частой причиной развития АК и АГС называют изменение схемы ранее назначенной терапии (резкое снижение дозы, непропорциональная замена дофаминергического препарата). Прием препаратов, блокирующих дофаминовые рецепторы, таких как типичные нейролептики, метоклопромид, циннаризин, резерпин и др., также может приводить к развитию декомпенсации БП. Более того, существуют сообщения о развитии АК на фоне приема препаратов из группы атипичных нейролептиков. Нельзя забывать и о возможности влияния интеркуррентных заболеваний на течение БП. АГС может развиваться у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в связи со снижением всасывания дофаминергических препаратов и развития состояния, эквивалентного отмене терапии. К таким состояниям относятся опухоли, резекция кишечника, тяжелые гастроэнтериты, непроходимость. Некоторые сопутствующие заболевания, несмотря на отсутствие прямого влияния на всасывание препаратов, также способны приводить к АК/АГС (инфекции, дегидратация, электролитные расстройства). Основными электролитными расстройствами, способными привести к развитию острой декомпенсации, являются гипо- и даже гипернатриемия, а неадекватная коррекция данных состояний способна вызвать понтинный или экстрапонтинный миелолиз, усугубив течение АГС. Описаны случаи развития декомпенсации, связанные с менструальным циклом – вероятно за счет отрицательного влияния высокого уровня прогестерона на дофаминергическую систему. В связи с активным внедрением глубокой электростимуляции головного мозга, нельзя забывать о возможности развития декомпенсации у пациентов, перенесших данное оперативное лечение. Акинетический криз может развиваться в случае прекращения стимуляции, некорректного программирования стимулятора, разрядки батареи, и даже непреднамеренного отключения стимуляции самим пациентом. При этом описаны случаи развития АГС в результате снижения дозы дофаминергической терапии даже на фоне эффективной глубокой электростимуляции.

Акинетический криз и акинетико-гипертермический синдром – неотложные состояния, требующие срочной госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии. При развитии данной патологии в кратчайшие сроки должна быть проведена диагностика возможных интеркуррентных заболеваний (в первую очередь инфекционных), проведен комплекс лабораторных обследований (в первую очередь для исключения водно-электролитного и кислотно-щелочного расстройства). Акинетический криз требует тесного взаимодействия реаниматолога и невролога.

Клиническая картина АГС характеризуется следующими симптомами:

- сроки развития от 18 часов до 7 суток (с момента изменения/прекращения дофаминергической терапии или развития состояния, которое могло спровоцировать декомпенсацию);
- выраженная ригидность/акинезия;
- вегетативные расстройства (тахикардия, тахипноэ, лабильность АД, нарушение мочеиспускания, цианоз, потоотделение);
- через 72-96 часов (в некоторых случаях одновременно с дебютом акинезии) развивается гипертермия (до 41 °С);
- нарушение сознания (от возбуждения до оглушения и комы);
- возможно развитие генерализованных тонико-клонических судорог, миоклоний;
- изменение лабораторных показателей: лейкоцитоз, повышение уровня креатинкиназы (260-50000 Ед/л);

Основными осложнениями АК и АГС являются:

- тромбоз глубоких вен;
- эмболия легочной артерии;
- аспирационная пневмония;
- почечная недостаточность.

Мероприятия, проведение которых необходимо при поступлении больного с акинетическим кризом:

- интубация, проведение ИВЛ (при выраженной дыхательной недостаточности);
- постановка назогастрального зонда, мочевого катетера;
- антибиотикотерапия (в случае выявления инфекционного процесса);
- назначение антипиретиков;
- адекватная инфузионная терапия (коррекция электролитных расстройств);
- гемодиализ (при выявлении почечной недостаточности);
- гепаринотерапия, компрессионный трикотаж (профилактика тромбоза глубоких вен голени и эмболии легочной артерии);
- позиционирование в кровати (профилактика пролежней).

Основой терапии акинетического криза является восстановление приема дофаминергической терапии в случае ее отмены. Особенности ответа на возобновленную терапию требуют учета следующих аспектов:

- раннее возобновление дофаминергической терапии;
- увеличение исходной дозы дофаминергических препаратов;
- продолжение терапии вне зависимости от наличия ответа (должный ответ может развиваться лишь спустя 11 суток);
- невозможность ограничения терапии акинетического криза только дофаминергическими препаратами.

Важным дополнением к терапии является введение раствора амантадина сульфата как препарата, способного снизить активность глутаматной системы, возможно лежащей в основе АГС. Следует придерживаться следующей схемы назначения препарата:

- 500 мл раствора (200 мг амантадина сульфата) 2-3 раза в день в течение 10-14 дней;
- после завершения курса инфузионной терапии обязателен перевод на пероральную форму в таблетках (300-600 мг/сут).

Также в качестве дополнительной терапии рассматриваются апоморфин, дантролен и метилпреднизолон. К сожалению, первые два препарата не зарегистрированы в нашей стране. Метилпреднизолон назначается в дозе 1000 мг/сут в течение 3-5 дней. Терапия метилпреднизолоном существенно улучшает исходы и сокращает сроки акинетического криза. Окончательный механизм действия метилпреднизолона при акинетическом кризе не ясен. В экспериментальной модели на крысах было показано наличие глюкокортикоидных рецепторов на дофаминергических нейронах в вентральной области покрышки, за счет стимуляции которых возможно и развивается эффект метилпреднизолона. Имеется сообщение о применении ротиготина в виде трансдермальной терапевтической системы при акинетическом кризе [7].

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром – это ятрогенная, потенциально фатальная патология, которая может развиваться на фоне приема любых препаратов, блокирующих дофаминергическую передачу. Чаще всего данный синдром развивается в ответ на прием типичных нейролептиков, однако описаны случаи развития ЗНС и при терапии атипичными нейролептиками. Патогенез ЗНС связан с блокадой дофаминергических структур в базальных ганглиях и гипоталамусе, иммунологическими нарушениями и повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, которые приводят к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и висцеральных органов. В патогенезе ЗНС важную роль играет симпатoadренальная и серотониновая гиперактивность.

Частота встречаемости ЗНС составляет 0,1–1% среди больных, получающих нейролептики. В данную группу попадают и пациенты с БП, течение которой осложнилось психотическими расстройствами. Чаще всего ЗНС развивается в первые дни после начала приема препарата, либо резкого увеличения его дозы. ЗНС может проявиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у молодых мужчин. Факторами риска при ЗНС являются интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса (в первую очередь дегидратация), также, как и при АГС.

Клиническая картина ЗНС во многом схожа с АГС: характерно быстрое прогрессирование симптоматики с пиком в течение 72 часов, длительностью 7-14 дней. В случае ЗНС возможно купирование симптоматики без дополнительной терапии.

В 1985 г. Levenson J.L. впервые предложил критерии диагностики данной патологии [8], позже, в 1994 г., новые критерии были предложены в рамках DSM-IV:

Для ЗНС характерны изменения лабораторных показателей:

- повышение креатинкиназы (>90%);
- полиморфонуклеарный лейкоцитоз (75%);

	Levenson J.L., 1985	DSM-IV, 1994
Главные симптомы	- лихорадка - мышечная ригидность - повышение креатинкиназы	- тяжелая мышечная ригидность - лихорадка
Сопутствующие симптомы	- тахикардия - лабильность АД - тахипноэ - нарушение сознания - повышенное потоотделение - лейкоцитоз <i>Диагноз подтверждается при наличии 3 главных симптомов или 2 главных и 4 сопутствующих</i>	- повышенное потоотделение - дисфагия - тремор - недержание мочи - нарушение сознания/мутизм - тахикардия - лабильность АД - лейкоцитоз - повышение креатинкиназы

- снижение уровня железа (95%);
- протеинурия;
- снижение уровня K^+ , Mg^{2+} ;
- повышение уровня щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ.

Основа терапии ЗНС – отмена нейролептика и проведение всех мероприятий, проводимых при АГС.

Инвалидирующие дискинезии с гипертермией

Инвалидирующие дискинезии с гипертермией или синдром дискинезия-гиперпирексия – редкий синдром, характеризующийся тяжелой формой дискинезий, приводящей к развитию рабдомиолиза, гипертермии, истощению мышечных волокон. Дискинезия-гиперпирексия имеет много схожих клинических черт с акинетико-гипертермическим синдромом, где главным доминирующим симптомом выступает дискинезия, а не ригидность. В отличие от АГС, при дискинезии-гиперпирексии в основе терапии лежит постепенное и осторожное уменьшение дозы дофаминергических препаратов.

Психоз при болезни Паркинсона

Психоз является самым инвалидирующим осложнением из всех психических расстройств, встречающихся при болезни Паркинсона. По данным литературы, распространенность психозов при БП варьирует в широких пределах: от 20 до 60% [9,10]. По данным С. Goetz et al. [11], в течение 10 лет у 93% пациентов развивается галлюциноз, при этом процент встречаемости нарастает: у 33% пациентов данные расстройства диагностируются в дебюте заболевания, еще у 25% – в течение полугода, у 44% – полутора лет, у 63% – за 4 года, у 55% – за 6 лет и у 63% – за 10 лет. Таким образом, вероятность развития галлюцинаций увеличивается ежегодно в 1,23 раза. Даже при однократном выявлении у пациента галлюцинаций вероятность их повторного развития возрастает в 5,6 раз. Согласно крупному Сиднейскому мультицентровому исследованию [12], за 15-летний период наблюдения у 50% пациентов с БП были выявлены зрительные галлюцинации, а среднее время их манифестации составило 10,7 лет. Лекарственно-индуцированный психоз при БП встречается в 8-20% случаев.

Следует различать следующие состояния, встречаемые при БП:

- галлюцинации – это восприятия, появляющиеся без наличия действительного объекта, имеющие характер объективной реальности, чувственно яркие, проецирующиеся вовне, вытесняющие действительные впечатления и возникающие спонтанно;
- иллюзии – ложное, ошибочное восприятие реальных предметов или явлений, при котором восприятие реального объекта сливается с воображаемым образом;
- бред – искаженное восприятие больным человеком окружающего мира с формированием патологических ложных суждений/идей, не поддающихся коррекции и рациональному опровержению извне;
- галлюциноз – состояние, характеризующееся обильными галлюцинациями, как правило, одного вида, не сопровождающееся помрачением сознания;
- психоз – наличие галлюцинаций, психомоторного возбуждения с отсутствием критики.

Бред требует скорейшей коррекции. Наиболее частым является бред преследования и бред ревности. Пациенты могут испытывать страх быть отравленными, покалеченными близкими родственниками или ухаживающим персоналом, считать, что в отношении них строятся заговоры, упрекать супругов в неверности. К особым видам относятся синдром Капгра и Фреголи. При синдроме Капгра пациент считает, что супруг/супруга являются самозванцем или «подменным двойником». Синдром Фреголи заключается в убеждении больного в том, что окружающие его люди на самом деле являются знакомым ему человеком, который меняет внешность и гримируется, чтобы остаться неузнанным, при этом пациент считает, что этот человек его преследует.

Причины психоза при БП:

- наличие выраженных нарушений когнитивных функций;
 - психоз, обусловленный интеркуррентным заболеванием (чаще с делирием):
- 1) инфекционное заболевание

- 2) метаболическая энцефалопатия
- 3) цереброваскулярное расстройство
- 4) катаракта
- 5) опухоль головного мозга;
- послеоперационный психоз;
- психоз в результате нахождения в стационаре;
- транзиторный психоз на фоне глубокой электростимуляции головного мозга;
- лекарственно-индуцированный психоз.

Следует помнить о тесной взаимосвязи психотических и когнитивных расстройств при БП. Несмотря на противоположность нейрохимических нарушений, приводящих к манифестации шизофрении и паркинсонизма, существует определенная общность патогенеза развития психотических нарушений при этих заболеваниях. Показано, что факторами риска появления психотических нарушений у больных паркинсонизмом являются возраст больных, наличие когнитивных нарушений и общая тяжесть заболевания. Основным нейрохимическим дефектом синдрома деменции является гипофункция ацетилхолинергической и глутаматергической систем. Парадокс заключается в том, что хроническая тоническая гиперстимуляция NMDA-рецепторов в условиях прогрессирования нейродегенеративного заболевания приводит к медиаторному синаптическому «шуму» и снижению нейромедиаторной активности глутаматергической системы. Длительная блокада или снижение функционального состояния глутаматных NMDA-рецепторов может приводить к активации дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе и появлению психозов [13]. Поэтому могут быть использованы только препараты, снижающие тоническую гиперактивность глутаматергической системы, но способные быстро покидать NMDA-рецепторы, не нарушая нейротрансмиссию. К таким препаратам относится мемантин (оригинальный препарат акатинол).

Психотические расстройства при БП также тесно связаны и с расстройствами сна, особенно с дневной сонливостью и расстройством фазы быстрого сна. Данную связь может объяснять общность патогенеза этих нарушений, а именно, вовлечение ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной симптоматики. Показана прямая корреляция между степенью выраженности нарушений сна, выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций в группе больных БП с деменцией [14].

Тактика коррекции психоза при болезни Паркинсона:

1) определение причины, провоцирующей психоз (инфекционное заболевание и т.д.), ее коррекция по возможности.

2) коррекция противопаркинсонической терапии:

- последовательная отмена препаратов, провоцирующих психотические расстройства в следующем порядке: холинолитики — агонисты дофаминовых рецепторов — амантадины — ингибиторы КОМТ — ингибиторы MAO;

- в случае, если отмена вышеперечисленных препаратов не привела к должному эффекту, возможно снижение дозы препаратов леводопы. **Отмена терапии препаратами леводопы недопустима!**

3) Коррекция терапии другими (непротивопаркинсоническими) препаратами, обладающими психотропным и холинолитическим эффектом — трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами, оксibuтинином и детрузитолом и пр.

4) Назначение антипсихотиков:

- препараты 1 очереди — Клозапин 6,25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение в течение 4-7 дней до 50 мг; Кветиапин 12,5-25 мг ежедневно перед сном, при необходимости увеличение дозы до 50 мг два раза в день;

- не рекомендовано использование Оланзапина, Рисперидона, Зипрасидона, Арипипразола. Хороший эффект показал Пимавансерин (селективный обратный агонист 5-HT_{2A}-рецепторов), который, однако не зарегистрирован в России;

5) назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, галантамин, донепезил).

Серотониновый синдром

Развитие серотонинового синдрома чаще всего вызвано комбинацией антидепрессантов (трициклических и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (MAO). В основе СС лежит избыточная стимуляция серотониновых 5-HT₁ и 5-HT₂ рецепторов и блокадой дофаминовых нейронов черной субстанции повышенным уровнем серотонина, что делает оправданным, по мнению некоторых авторов, употребление термина «серотониновая токсичность» взамен СС.

Клиническая картина серотонинового синдрома развивается в течение от одного часа до одних суток после начала терапии или повышения дозы препаратов и представляет собой сочетание симптоматики [15]:

- двигательные расстройства (миоклонус, гиперрефлексия, больше выраженная в нижних конечностях; ригидность; двигательное беспокойство; тремор; атаксия; патологические знаки);

- вегетативные расстройства (профузное потоотделение, субфебрильная температура, тахикардия, повышение артериального давления, расширение зрачков, тошнота, гиперемия лица);

- психические нарушения (спутанность сознания, дезориентация, возбуждение, тревога, зрительные и слуховые галлюцинации);
- редко: судорожный синдром, нистагм, окулогирные кризы, опистотонус, дизартрия, парестезии и высокие цифры гипертермии.

В некоторых случаях клиническая картина серотонинового синдрома может быть ошибочно расценена как злокачественный нейролептический синдром и наоборот, что требует внимательной оценки вклада в патологический процесс компонентов терапии.

Принципы терапии серотонинового синдрома:

- незамедлительная отмена антидепрессантов, ингибиторов МАО;
- назначение антипиретиков;
- инфузионная терапия с целью проведения детоксикации;
- терапия (по требованию): клоназепам, лоразепам, холинолитики, антисеротониновые препараты (ципрогептадин, метилсергид), пропранолол.

Литература

1. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.: ил.
2. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин – М., 2017.- 336 с.: ил.
3. Левин О.С. Острые декомпенсации при болезни Паркинсона // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2011. – №1. – С. 22-29.
4. Serrano-Duenas, M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or dopaminergic malignant syndrome due to levodopa therapy withdrawal; clinical features in 11 patients. // Parkinsonism Relat Disord. – 2003. – №9(3). – P. 175 – 178.
5. Fahn, S. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. / S. Fahn, D. Oakes, I. Shoulson, K. Kieburtz, A. Rudolph, A. Lang, C.W. Olanow, C. Tanner, K. Marek, Parkinson Study Group. // N Engl J Med. – 2004. – №351(24): P. 2498-2508.
6. Kaasinen, V. Akinetic crisis in Parkinson's disease is associated with a severe loss of striatal dopamine transporter function: a report of two cases. / V. Kaasinen, J. Joutsa, T. Noponen, M. Räsänen // Case Rep Neurol. – 2014. № 6(3): P. 275-280.
7. Dafotakis, M. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. / M. Dafotakis R. Sparing, A. Juzek, F. Block, CM. Kosinski // J Clin Neurosci. – 2009. №16(2): P. 335-337.
8. Levenson, J.L. Neuroleptic Malignant Syndrome. // Am J Psychiatry. – 1985. №142: P. 1137-1145.
9. Левин, О.С. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование / О.С. Левин, Т.В. Наймушина, И.Г. Смоленцева // Неврол. журн. – 2002. – № 5. – С. 21–28.
10. Нодель, М.Р. Нервно-психические нарушения болезнь Паркинсона / М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. – 2009. – № 2. – С. 3-8.
11. Goetz, C. New developments in depression, anxiety, compulsiveness, and hallucinations in Parkinson's disease. // Mov Disord. – 2010. №25: P. 104-109.
12. Hely, M.A. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years / M.A. Hely, J.G. Morris, W.G. Reid, R. Trafficante. // Mov Disord. – 2005. №20: 190-199.
13. Литвиненко, И.В. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, В.И. Могильная, А.Ю. Емелин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – №12. – С. 21-29.
14. Литвиненко, И. В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №9. – С. 37-42.
15. Mills, K.C. Serotonin syndrome. // Am Fam Physician. – 1995. №52: P. 1475–1482.