

УДК 616.5-008.939.797.33-085.28/35

Б. Н. Кривошеев, А. Б. Кривошеев

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНЕЙ КОЖНОЙ ПОРФИРИИ ДЕЛАГИЛОМ В КОМПЛЕКСЕ С ПРЕДНИЗОЛОНОМ

ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ

Оценивали терапевтический эффект модификации лечения манифестной поздней кожной порфирии делагилом (125 мг/сут с последующим повышением дозы до 500 мг/сут) под прикрытием преднизолона (20 мг/сут в течение первых 14 дней). Лечение по этой модификации проведено 17 больным с манифестной поздней кожной порфирией. Стойкая и продолжительная ремиссия у больных поздней кожной порфирией наблюдается при суммарной курсовой дозе делагила от 12 до 15 г. При обычном режиме лечения (125 мг делагила 2 раза в неделю) больной получает такую суммарную дозу за 12–18 месяцев. Предлагаемая модификация позволяет достигнуть оптимальной курсовой дозы делагила в сроки от 6 до 8 недель. Преимущества модифицированного метода заключаются в том, что он не только сокращает сроки лечения, но и предупреждает возникновение реакции обострения. Рекомендуемая модификация требует четкой последовательности в назначении лекарственных препаратов и строгого соблюдения сроков повышения дозы делагила.

Ключевые слова: поздняя кожная порфирия, делагил, преднизолон, лечение

Необходимым условием успешного лечения поздней кожной порфирии (ПКП) является устранение факторов, провоцирующих прогрессирование нарушений порфиринового обмена и манифестацию болезни, прежде всего алкогольных эксцессов, производственных ядов и гепатотоксических лекарственных препаратов. Однако без дополнительной патогенетической терапии получить желаемые результаты, как правило, не удастся [4, 26]. На различных этапах исследований терапевтических аспектов ПКП для достижения этой цели использовали и продолжают использовать различные комплексы витаминов, аденозин-5-монофосфат и его аналоги, комплексоны (унитиол, десферал) и энтеросорбенты (холестирамин, карболен, полифепан и др.), которые способны связывать порфирины в желудочно-кишечном тракте и выводить их из организма [1, 2, 10, 13, 15]. Все упомянутые выше методы лечения, оказывая общее благоприятное действие, не стабилизируют нарушенный метаболизм порфиринов и не приводят к стойкой клинической ремиссии [4, 6].

Как свидетельствуют публикации последних лет [2, 9, 17, 20], наиболее эффективными в настоящее время при ПКП продолжают оставаться предложенные еще в 60-е годы XX века повторные кровопускания [18, 19] и синтетические противомаларийные препараты аминохинолинового ряда [28, 31]. Вместе с тем оба метода имеют как положительные, так и отрицательные качества. Их положительная сторона заключается в том, что при достаточном объеме лечения они позволяют получить у большинства больных субкомпенсированную биохимическую и продолжительную клиническую ремиссию. Отрицательная сторона, в част-

ности хлорохина и его аналогов, состоит в том, что обычные дозы (500 мг/сут) этих препаратов закономерно вызывают у больных специфичную только для ПКП токсическую реакцию обострения в виде тяжелого «порфиринового криза», который у единичных больных может сопровождаться транзиторным асцитом и кратковременными, но значительными нарушениями функции печени [27, 34]. Хотя после реакции обострения у больных в ближайшем и отдаленном периодах наблюдений прослеживается четкая тенденция к нормализации функциональных проб печени и морфологических изменений гепатоцитов [33], тем не менее в настоящее время предпочтение отдается небольшим дозам хлорохина и его аналогов (125 мг дважды в неделю). Этот режим терапии позволяет избежать реакцию обострения, но для достижения биохимического и клинического эффектов требует длительного времени – от 8 до 18 месяцев [16, 21, 22, 24]. Больные не всегда выдерживают предложенный режим лечения, что снижает его эффективность. Предлагаются более короткие сроком от 3 до 6 месяцев схемы лечения с постепенным сокращением интервалов между приемами аминохинолиновых препаратов и повышением их разовой дозы [3, 25], а также даются рекомендации во избежание возможных осложнений назначать хлорохин после 3 или 5 повторных кровопусканий [2, 29, 30].

В 1994 году мы наблюдали больного Л. 50 лет с очередным рецидивом ПКП. Из анамнеза было выяснено, что за 3 месяца до госпитализации он по поводу тяжело протекавшего миозита в течение недели лечился пресоцилом по 2 таблетки 2 раза в день. Пресоцил является комбинированным ле-

карственным препаратом, одна таблетка которого содержит 40 мг делагила, 0,75 мг преднизолона и 200 мг ацетилсалициловой кислоты [7], т. е. суточная доза делагила у больного составляла 160 мг, а суммарная недельная – 1120 мг. Такая доза потенциально могла спровоцировать развитие реакции обострения, поскольку известно, что и более низкие дозы аминохинолиновых препаратов (до 600 мг/нед) ведут к возникновению этого специфического осложнения [32]. Однако пациент хорошо переносил назначенное ему лечение пресоцилом. Клинических признаков реакции обострения у него не отмечалось. Это наблюдение послужило поводом, во-первых, сделать предположение, что преднизолон как препарат, обладающий широким спектром фармакологических свойств, в том числе и антитоксическим действием, по-видимому, способен частично или полностью купировать клинические симптомы реакции обострения, которая сопровождается у больных признаками общей интоксикации организма (резкий подъем температуры, головная боль, слабость, тошнота, рвота); во-вторых, провести специальные клинические исследования по применению у больных ПКП делагила в комплексе с преднизолоном.

Мы предлагаем модификацию лечения ПКП делагилом в комплексе с преднизолоном. Преимущество модифицированного метода заключается в том, что он сокращает сроки лечения до 6–8 недель и позволяет или избежать у больных возникновения токсической реакции, или свести выраженность ее симптомов до минимума. Лечение начинается с назначения больному преднизолона в суточной дозе 20 мг (рис.). Одновременно больному рекомендуются антигистаминные средства и комплексная витаминотерапия (витамины В₂, В₆, никотиновая и аскорбиновая кислота). На 4-й день в комплекс лекарственных препаратов включается делагил в суточной дозе 125 мг (1/2 таблетки 1 раз в день). На этой дозе делагила больной остается 7 дней. Затем (на 11-й день лечения) суточная доза

делагила увеличивается до 250 мг (1/2 таблетки 2 раза в день). В течение 3–5 дней эту дозу делагила больной получает в комплексе с преднизолоном. После чего (на 13–15-й дни от начала лечения) преднизолон отменяется. В дальнейшем через каждые 10 дней суточная доза делагила повышается на 125 мг и постепенно доводится до 500 мг/сут (1 таблетка 2 раза в день). Суммарная курсовая доза делагила должна быть не менее 15 г.

Лечение по этой модификации проведено 17 больным с манифестной ПКП (16 мужчинам и 1 женщине) в возрасте от 29 до 58 лет. Продолжительность болезни у них варьировала от 2 месяцев до 12 лет (средние сроки 2,5±0,9 года). Диагноз ПКП подтверждали на основании типичной клинической картины и по результатам биохимических исследований. У больных спектрофотометрическими методами [13] определяли содержание уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП) в моче, КП и протопорфирина (ПП) в кале. Исследования проводили до лечения, спустя 7 дней после назначения делагила, при выписке больных из стационара и у части пациентов в отдаленном периоде наблюдения.

Систематически злоупотребляли алкоголем 13 из 17 больных. Контакт с этилированным бензином, другими нефтепродуктами и тяжелыми металлами (свинец, ртуть) имели 7 человек; постоянно контактировали с органическими растворителями и нитрокрасками 2 больных и 1 пациентка длительное время пользовалась пероральными контрацептивами, содержащими эстрогены. Из сопутствующих заболеваний у 5 больных выявлены алкогольные поражения печени (алкогольный гепатит и алкогольный стеатоз), у 4 – артериальная гипертензия I и II стадии и у 3 – хронический обструктивный бронхит. Наличие эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также хронических HBV-HCV-инфекций служило противопоказанием для применения этого варианта лечения, поскольку

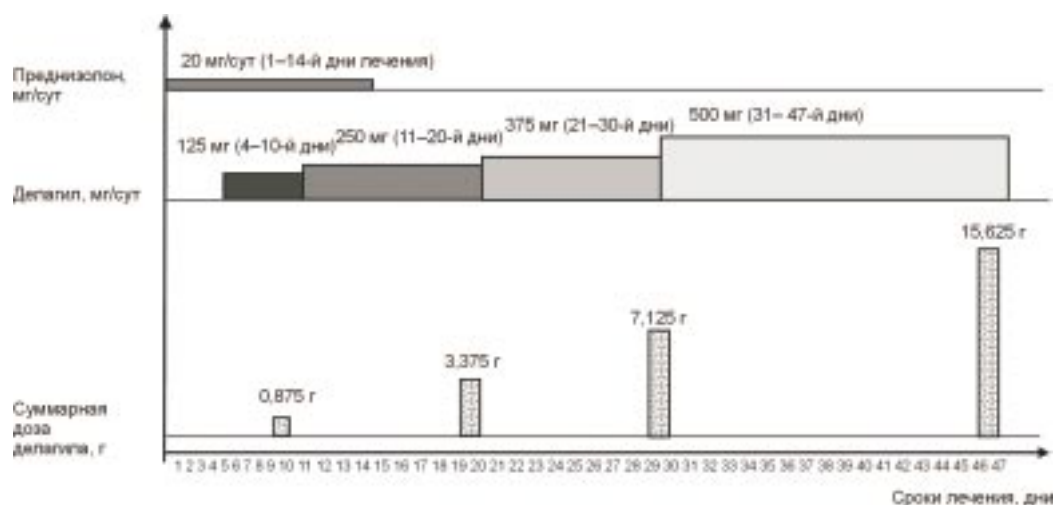


Рис. Модифицированная схема лечения поздней кожной порфирии делагилом в комбинации с преднизолоном

кортикостероидные препараты способствуют обострению язвенной болезни [11]. Их назначение при вирусных гепатитах приводит к усилению репликации вирусов и замедлению их элиминации из организма [12, 14], в результате чего усиливается некроз гепатоцитов [8].

Лечение всем больным начинали в стационаре. Ни у кого из них во время приема делагила не наблюдалось клинически выраженной реакции обострения. Температура тела оставалась нормальной. Больные не жаловались на нарушение общего состояния. Переносимость лечения делагилом по предлагаемой модификации оценена нами вполне удовлетворительной, хотя 4 пациента в первые 2–4 дня после назначения препарата эпизодически отмечали кратковременную головную боль и слабо выраженный абдоминальный дискомфорт в виде потери аппетита, чувства тяжести в правом подреберье, легкой тошноты и урчания в животе. Больные находились в стационаре от 22 до 35 дней (средние сроки $28,6 \pm 2,2$ дня). Ко времени выписки они получали по 375 или 500 мг делагила в сутки, а суммарная доза препарата составляла у них от 4,125 до 9,125 г. При выписке больным рекомендовалось отказаться от алкогольных напитков, оставаться под диспансерным контролем, продолжать лечение делагилом амбулаторно и довести его суммарную курсовую дозу как минимум до 15 г. Каждому пациенту на руки выдавалась схема дальнейшей терапии, в которой по дням были расписаны ежедневные дозы препарата и сроки завершения лечения.

Основные показатели порфиринового обмена у 13 больных определяли во время лечения в стационаре и у 6 – в отдаленном периоде наблюдения. До лечения у всех больных обнаружены типичные для манифестной ПКП биохимические признаки: содержание порфиринов в моче было повышено преимущественно за счет УП, а в кале доминировала фракция КП. Назначение делагила сопро-

вождалось у больных закономерной при лечении аминохинолиновыми препаратами динамикой в содержании порфиринов в моче и кале. К концу 1-й недели после включения в комплексную терапию делагила экскреция УП с мочой возрастала в среднем в 2,5 раза, а общее содержание порфиринов в кале повышалось в 1,5 раза преимущественно за счет фракции КП. Лавинообразного 20-кратного увеличения экскреции УП с мочой, что всегда регистрируется на фоне клинически выраженной токсической реакции обострения [5], у больных не наблюдалось. При выписке больных из стационара (к концу 4-й недели лечения делагилом) уровень порфиринов в обоих биосубстратах снижался до исходных значений (табл.). Одновременно с повышением экскреции порфиринов с мочой и увеличением их содержания в кале у больных в 3–4 раза возрастала активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови, что также считается характерным для начальных этапов лечения ПКП аминохинолиновыми препаратами [22, 23, 33]. К моменту выписки больных из стационара активность АлАТ и АсАТ значительно снижалась, но полной стабилизации по сравнению с исходными данными не наблюдалось.

Отдаленные результаты сроком от 1 до 1,5 лет удалось проследить у 7 больных. У 6 из них констатирована клиническая субкомпенсированная биохимическая ремиссия. Содержание УП и КП в моче на этом этапе хотя и оставалось выше нормальных значений, но по сравнению с исходным уровнем существенно ($p < 0,001$) снизилось (табл.). Эти больные соблюдали рекомендуемый режим лечения. Рецидив болезни спустя 6 месяцев наступил у 1 пациента, который сразу же после выписки прием делагила прекратил и не довел объем терапии до необходимого. В качестве иллюстрации приводим одно из наших наблюдений.

Больной Ж., 53 лет, шофер. Поступил в клинику 26.06.95 г. с очередным рецидивом ПКП. Первые симптомы болезни появились 3 года назад. Ре-

Таблица
Экскреция порфиринов с мочой и содержание их в кале в процессе лечения модифицированным методом ($M \pm m$)

Исследуемые биосубстраты и время наблюдения	Количество обследованных	Фракции порфиринов	
Экскреция порфиринов с мочой, нмоль/сут		Уропорфин	Копропорфин
До лечения	13	$2422 \pm 393,9$	$593 \pm 97,8$
Через 1 неделю	13	$5928 \pm 500,5^{**}$	$1142 \pm 134,0^{**}$
Через 3–4 недели	13	$2582 \pm 470,8$	$595 \pm 110,0$
В отдаленном периоде наблюдения	6	$164 \pm 13,6$	$186 \pm 18,4$
Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы		Копропорфин	Протопорфин
До лечения	13	$84,3 \pm 10,7$	$67,4 \pm 9,1$
Через 1 неделю	13	$135,7 \pm 17,0^*$	$111,6 \pm 15,6^*$
Через 3–4 недели	13	$48,1 \pm 6,3^*$	$42,6 \pm 3,5^*$

Примечание. Различия статистически достоверны по сравнению с исходными данными: * – ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,001$).

цидивы наступают ежегодно в конце мая – начале июня. Курит, алкоголь употребляет часто. Постоянно в течение многих лет контактирует с этилированным бензином. Семейный анамнез без особенностей. Систематически не лечился.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Жалуется на высыпание пузырей и легкую ранимость кожи на лице и тыльных поверхностях кистей. Постоянно беспокоит кашель с умеренным количеством мокроты. Тоны сердца – ритмичные, слегка приглушены. Артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., пульс – 78 в минуту. В легких сухие хрипы. Печень выстоит из-под реберной дуги на 1,5–2 см, край ее ровный, слегка чувствительный. На коже тыльных поверхностей кистей пузыри с серозно-геморрагическим содержимым и многочисленные эрозии, часть из которых покрыта буроватыми корками. При механическом воздействии эпидермис легко отслаивается. На лице землисто-бронзовая пигментация, единичные эрозии, покрытые корками. На передней и боковых поверхностях шеи симптомы “лимонной кожи” и “зарева”.

Лабораторные исследования. Общие анализы мочи и крови без отклонений от нормы. Общий билирубин – 16,4 мкмоль/л, прямой – 2,1 мкмоль/л; АсАТ – 1,0 мкмоль/л, АлАТ – 0,8 мкмоль/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 0,7 мкмоль/л; железо сыворотки крови – 24,5 мкмоль/л; гаммаглутамил-транспептидаза (ГГТП) – 1,8 мкмоль/л. Маркеры вирусных гепатитов В и С не обнаружены. Содержание УП в моче – 2328 нмоль/сут и КП – 317 нмоль/сут. При ультразвуковом обследовании размеры печени увеличены; структура неоднородная, зернистая; диаметр воротной вены – 11 мм, селезеночной вены – 8 мм. Селезенка не увеличена.

Заключение. Признаки жировой дистрофии печени. Проведена эзофагогастродуоденофиброскопия: эрозивно-язвенные поражения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки не обнаружены.

Клинический диагноз: манифестная ПКП стадия обострения, алкогольный стеатогепатит, хронический обструктивный бронхит.

Назначено лечение по модифицированному методу. С 28.06.95 г. больной начал получать преднизолон по 20 мг в сутки и дополнительно 1% раствор витамина В₂, 5% раствор витамина В₆ по 1 мл подкожно и димедрол по 50 мг на ночь. С 01.07.95 г. В комплексную терапию включен делагил по 125 мг ежедневно. Через 2 дня у больного пропал аппетит; он стал отмечать чувство тяжести в правом подреберье и легкое подташнивание. Спустя 3–4 дня эти явления прошли и в дальнейшем лечение переносил хорошо. Содержание порфиринов в моче от 08.07.95 г. (через 7 дней после назначения делагила): УП – 5272 нмоль/сут и КП – 696 нмоль/сут; АлАТ – 4,9 мкмоль/л и АсАТ – 4,3 мкмоль/л.

Выписан 30.07.95 г. в хорошем состоянии на амбулаторное наблюдение и продолжение лечения. Порфирины в моче от 29.07.95 г.: УП – 1788 нмоль/сут и КП – 346 нмоль/сут; АлАТ в сыворотке крови – 2,7 мкмоль/л, АсАТ – 2,6 мкмоль/сут. Суточная доза делагила при выписке – 500 мг, суммарная – 8,625 г. Лечение делагилом закончил 12.08.95 г., курсовая суммарная доза препарата доведена до 15,125 г.

Дополнительно обследован в сентябре 1996 года. У больного сохраняется клиническая ремиссия. Употребление алкоголя сократил, но полностью не отказался. Содержание УП в моче – 237 нмоль/сут и КП – 178 нмоль/сут.

Таким образом, наши клинические наблюдения показали, что относительно высокие дозы делагила (ежедневно по 125 мг) в комплексе с преднизолоном вполне удовлетворительно переносятся больными и не вызывают токсической реакции обострения, хотя потенциально такие дозы у большинства больных могут вести к ее развитию. В дебюте лечения наблюдается закономерное при назначении аминохинолиновых препаратов повышение содержания порфиринов в экскретах, но это повышение носит умеренный, а не лавинообразный характер. На этом фоне единичные больные отмечают минимально выраженный дискомфорт в виде кратковременных головных болей, потери аппетита, чувства тяжести в правом подреберье и легкой тошноты. Эти явления не нарушают общего состояния пациентов и не требуют прекращения лечения.

Кортикостероидные препараты не оказывают при ПКП прямого влияния на метаболизм порфиринов и не приводят к положительным терапевтическим результатам [13]. По-видимому, своеобразный “защитный эффект”, предупреждающий возникновение реакции обострения, является опосредованным через другие патогенетические механизмы и связан, прежде всего, с присущим этой группе препаратов антитоксическим действием, что существенно улучшает специфическую обезвреживающую функцию печени. На этом фоне, вероятно, снижается степень поражения митохондрий в гепатоцитах [8]. В результате этих процессов, по-видимому, может стабилизироваться активность ключевых ферментов синтеза порфиринов.

Избежать реакцию обострения у больных ПКП удастся при назначении небольших доз аминохинолиновых препаратов (125 мг дважды в неделю). При этом режиме лечения биохимический и клинический эффекты достигаются в сроки от 8 до 18 месяцев, а суммарная курсовая доза хлорохина и его аналогов составляет от 8 до 18 г [16, 22, 24]. Ранее нами было показано, что более стойкая и продолжительная ремиссия констатируется у больных при курсовой дозе аминохинолиновых препаратов не менее 5 г, а наиболее оптимальные результаты наблюдаются при суммарной курсовой дозе от 12 до 18 г. [5]. При щадящем режиме лече-

ния (по 125 мг делагила 2 раза в неделю) больной получает такую суммарную дозу за 12–18 месяцев. Предлагаемая модификация позволяет достигнуть оптимальной курсовой дозы делагила в сроки от 6 до 8 недель, т. е. значительно сократилось время лечения и в этом преимущество данной модификации. В отдаленном периоде у больных, соблюдающих предусмотренный модификацией режим терапии, наблюдается клиническая ремиссия и по сравнению с малыми дозами делагила [5] регистрируется более продолжительная компенсация биохимических нарушений. Рекомендуемая модификация требует четкой последовательности в назначении лекарственных препаратов и строгого соблюдения сроков повышения дозы делагила, поэтому во избежание возможных осложнений начинать лечение следует только в стационаре под постоянным контролем медицинского персонала. При хорошей переносимости делагила и при достижении его суточной дозы в 375–500 мг больных можно переводить на амбулаторный режим лечения в условиях диспансерного наблюдения и доводить суммарную курсовую дозу препарата как минимум до 15 г.

THE TREATMENT OF PORPHYRIA CUTANEA TARDA WITH COMBINATION OF DELAGIL AND PREDNISOLON

B.N. Krivosheev, A.B. Krivosheev

The effect of modification treatment of porphyria cutanea tarda with delagil (125 mg/day with following increase the dose to 500 mg/day) under the close of prednisolon (20 mg/day in the first fourteen days per course) was assessed. The treatment by this modification was conducted in 17 patients with porphyria cutanea tarda. The stable and long remission in porphyria cutanea tarda patients was observed with summary courses of delagil dose from 12 to 15 g. On ordinary regime of treatment (125 mg of delagil twice in week) the patients receives this summary dose during of 12–18 months. The suggested modification allows to be achieve the optimal courses of delagil dose from 6 to 8 week. This method modification is not only decrease the period of treatment, but preventive the rise of reaction aggravation. Recommended modification is demand the clear following in prescription of medicine and strict observance of the time of elevate the dose of delagil.

ЛИТЕРАТУРА

- Акимов В.Г. Кожные и венерические болезни: Руководство / Под ред. Ю.К. Скрипкина. М., 1995. Т. 2. С. 34–365.
- Дерматология: атлас-справочник / Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. М., 1999. С. 262–267.
- Идельсон Л.И. // Клини. Медицина. 1980. № 5. С. 61–63.
- Идельсон Л.И. // Тер. Архив. 1987. № 6. С. 143–150.
- Кривошеев Б.Н. // Вестн. дерматол. 1981. № 9. С. 50–54.
- Кривошеев Б.Н. // Рос. журн. кож. вен. бол. 1999. № 2. С. 67–74.
- Машиковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. М., 1993. Ч. 2. С. 406–407.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. М., 1999.
- Монахов С.А. // Рос. журн. кож. вен. бол. 2002. № 5. С. 83–85.
- Панков Б.С. // Вестн. дерматол. 1967. № 4. С. 67–70.
- Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. Руководство для врачей. М., Н.Новгород, 2000.
- Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М., 1993.
- Порфирии / Кузнецова Н.П., Панков Б.С., Чубарова А.С. и др. М., 1981.
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени. СПб., 2000.
- Чащин А.Ю. Поздняя кожная порфирия (клинико-генетическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. М., 1997.
- Goerz G., Bolsen K., Merk H. // Arch. Dermatol. Res. 1985. Vol. 277. P. 114–117.
- Horie Y., Okano J., Kitaoka S. et al. // Jap. J. Clin. Med. 1995. Vol. 53. P. 1456–1462.
- Ippen H. // Semin. Hematol. 1977. Vol. 14. P. 253–255.
- Ippen H. // Dtsch. Med. Wschr. 1961. Bd. 86. S. 127–133.
- Kauppinen R., Timonen K., Mastajoki P. // Ann. Medic. 1994. Vol. 26. P. 31–38.
- Kordac V., Papezova R., Semradova M. // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 296. P. 949–956.
- Kordac V., Martasek P., Kalab M. et al. // Cs. Lek. 1981. Vol. 120. P. 1225–1227.
- Kostler E., Seebacher C., Riedel H., Kommer Ch. // Hautarzt. 1986. Bd. 37. S. 210–216.
- Malina L., Chlumsky J. // Cs. Dermatol. 1989. T. 64. № 2. С. 88–93.
- Malkinson F.D., Levitt L. // Arch. Dermatol. 1980. Vol. 116. P. 1147–1150.
- Muhlbauer J.E., Pathak M.A. // Int. J. Dermatol. 1979. Vol. 18. P. 767–780.
- Redeker A.G., Reed W.B. // Arch. Dermatol. 1974. Vol. 110. P. 819–823.
- Saltzer E.T., Redeker A.G., Wilson J.W., Beach L. // Arch. Dermatol. 1968. Vol. 98. P. 496–498.
- Seubert S., Seubert A., Stella A.M. et al. // Z. Hautkrnk.. 1990. Bd. 65. S. 223–225.
- Swanberk P.L., Epstein J.H., Marver H.S. // Br. J. Dermatol. 1977. Vol. 99. P. 77–80.
- Sweeney G.D., Saunders S.J., Dowdle E.B., Eales L. // Brit. Med. J. 1965. Vol. 1. № 5445. P. 1281–1285.
- Taljaard J.J.F., Shanley B.C., Stewart-Wynne E.G. et al. // Brit. J. Dermatol. 1972. Vol. 87. P. 261–268.
- Tsega E. // Quart. J. Med. 1987. Vol. 65. (New Series). № 247. P. 953–957.
- Vogler W.R., Calambos J.T., Okunsky S. // Amer. J. Med. 1970. Vol. 87. P. 261–265.