

Можно видеть, что при ряде инфекционных заболеваний одной этиологии сыпь может носить различный характер (например, при менингококкемии, ветряной оспе, энтеровирусной экзантеме и др.). Характер сыпи позволяет предполагать бактериальную или вирусную этиологию инфекции. Для экзантем при общих бактериальных инфекциях характерны эритематозные, мелкоочечные или геморрагические элементы, в то время как для вирусных – пят-

нисто-папулезные и/или везикулезные элементы. Отличить экзантему при бактериальной инфекции помогают тяжесть состояния больного, интоксикация, развитие шока при отсутствии катаральных явлений, характерных для вирусных инфекций. Тщательное выявление и детальное описание морфологических элементов – ключ к своевременной правильной диагностике инфекционных и неинфекционных экзантем у детей.

Литература

1. Хегер П.Г. Детская дерматология: Пер. с нем. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2013: 648.
2. Инфекционные болезни у детей: Пер. с англ. Д. Мари, ред. М.: Практика, 2006: 928.
3. Кузьменко Л.Г., Овсянников Д.Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни. М.: Академия, 2009: 528.
4. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М.: Медицинское информационное агентство, 1999: 482.
5. Кончаловский М.П. Избранные труды. М.: Медгиз, 1961: 340.
6. Шлосберг Д., Шульман И.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Пер. с англ. СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 1999: 316.
7. Bass JW. Treatment of skin and skin structure infections. *Pediatr. Infect. Dis.* 1992; 11: 154.
8. Лич Ч.Л. Герпесвирусы человека типов 6 и 7. В кн.: Берман Р.Э., Р.М. Клигман, Х.Б. Джонсон. Педиатрия по Нельсону: Пер. с англ. М.: Рид Элсивер, 2009; 3: 718–723.
9. Chuh AA. Diagnostic criteria for Gianotti-Crosti syndrome: a prospective case-control study for validity assessment. *Cutis.* 2001; 68: 2017–2021.
10. Овсянников Д.Ю., Халед М., Бидаси В., Дегтярева Е.А. Асимметричная перифлексуральная экзантема. Педиатрия. 2013; 92 (1): 62–64.
11. Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергия на антибиотики у детей: кто виноват и что делать? Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 42–52.
12. Кантемирова М.Г., Овсянников Д.Ю., Коровина О.А. и др. Острая ревматическая лихорадка у детей: облик болезни в начале XXI века. Педиатрия. 2012; 91 (5): 17–21.

© Коллектив авторов, 2015

Н.В. Поляков, В.В. Ромих, В.Е. Поляков

ФАСЦИОЛЕЗЫ

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, РФ

N.V. Polyakov, V.V. Romih, V.E. Polyakov

FASCIOSIS

N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiology Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Фасциозы – гельминтозы, протекающие с поражением гепатобилиарной системы и характеризующиеся длительным хроническим течением. Возбудители – *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantica*. В стадии половой зрелости фасциолы паразитируют у человека и многих травоядных животных, включая овец, коз, крупный рогатый скот, реже – свиней, лошадей, собак. Продолжительность жизни фасциол у человека достигает 10 лет и более, у животных – до 3–5

Контактная информация:

Поляков Николай Васильевич – к.м.н., зав. отделом реконструктивной урологии с группой микрохирургии и урологической травмы НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ
Адрес: Россия, 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4
Тел.: (495) 164-13-44, 164-12-68,
E-mail: nikp73@bk.ru
 Статья поступила 20.10.15, принята к печати 30.11.15.

Contact Information:

Polyakov Nikolai Vasilievich – Ph.D., Head of Reconstructive Urology Department with a group of microsurgery and urology injury, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology
Address: Russia, 105425, Moscow, 3rd Parkovaya str., 51/4
Tel.: (495) 164-13-44, 164-12-68,
E-mail: nikp73@bk.ru
 Received on Oct. 20, 2015, submitted for publication on Nov. 30, 2015.

лет. Однако не следует забывать и наиболее необычных хозяев фасциол – например, ослов и свиней в Боливии, нутрий во Франции, крыс на острове Корсика. По данным ВОЗ, в настоящее время поражены фасциозом около 2,4 млн человек, а 180 млн человек проживают в местностях, где высок риск им заразиться. Описаны цикл развития возбудителя, географическое распространение заболевания. Представлены патогенез фасциоза, клиническая картина заболевания (инкубационный период, острая стадия, хроническая стадия). Приведено клиническое наблюдение заболевания у ребенка 8 лет. Описаны диагностика и дифференциальная диагностика фасциоза, лечение. Представлены эпидемиология фасциозов, прогноз и меры профилактики.

Ключевые слова: паразитарные болезни, гельминтозы, фасциозы.

Fasciolosis are helminth infections with hepatobiliary system disorder, characterized by chronic long-term course. Pathogens are *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica*. At the stage of puberty *Fasciola* parasites in humans and many grazing animals, including sheep, goats, cattle, rarely in pigs, horses and dogs. Fasciolae live in humans 10 years or more, in animals up to 3–5 years. However, there are also more unusual fasciolae hosts such as donkeys and pigs in Bolivia, nutria in France, rats on the Corsica Island. According to the WHO, about 2,4 million people are affected by fasciolosis, and 180 million people live in areas with high risk of infection. The article describes development cycle of the pathogen and geographical spread of the disease; presents fasciolosis pathogenesis, clinical picture of the disease (incubation period, acute stage, chronic stage). It presents clinical observation of the disease in an 8-year-old child; describes diagnosis and differential diagnosis of fasciolosis and treatment; presents fasciolosis epidemiology, prognosis and prevention measures.

Keywords: parasitic diseases, helminth infections, fasciolosis.

Фасциозы – гельминтозы, протекающие с поражением гепатобилиарной системы и характеризующиеся длительным хроническим течением.

Возбудители – трематоды *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantica*. В стадии половой зрелости фасциолы паразитируют у человека и многих травоядных животных, включая овец, коз, крупный рогатый скот, реже свиней, лошадей, собак. Продолжительность жизни фасциол у человека достигает 10 лет и более, у животных – 3–5 лет.

Fasciola hepatica – двуустка печеночная (обыкновенная) имеет плоское листовидное тело размерами 20–30х8–12 мм. Передняя часть тела покрыта шипиками и вытянута в хоботок. На нем расположены ротовая и брюшная присоски. Ротовое отверстие на соответствующей присоске ведет в глотку и далее в пищевод, от которого отходят две ветви кишечника с большим количеством ветвящихся боковых отростков. Вслед за брюшной присоской в передней части тела располагается розетковидная компактная матка, петли которой заполнены яйцами. Далее расположены ветвистые яичники и семенники. Яйца печеночной двуустки имеют размеры 0,13–0,145х0,07–0,09 мм. Они желтовато-бурого цвета и имеют крышечку и утолщение оболочки на полюсах.

Fasciola gigantica – двуустка гигантская. Ее размеры 33–76х5–12 мм. Яйца гигантской двуустки бурого цвета, размеры – 0,15–0,19х0,075–0,09 мм.

С фекалиями инвазированных животных и человека в окружающую среду выделяются яйца гельминтов. В воде или влажной почве в яйце за 4–6 нед формируется покрытая ресничками личинка – мирацидий. При попадании в воду он внедряется в моллюска или погибает, если в

течение 8 ч не проникнет в этого промежуточного хозяина. В организме моллюска происходят сложное развитие и размножение личиночных поколений гельминта, заканчивающееся образованием и выходом в воду личинки – церкария, имеющей хвост. Хвост церкария вскоре отпадает, выделяется специальный секрет, обволакивающий личинку и формирующий вокруг нее замкнутую капсулу. Инкапсулированная личинка называется адолескарий. Личинка закрепляется на нижней стороне водных растений. Заражение человека и животных – окончательных хозяев происходит через воду, съедобные травы, растущие в водоемах, на влажных или поливных землях, а также через зелень, овощи и фрукты, обмытые водой, загрязненной личинками фасциол. В местностях с обилием мелких водоемов со стоячей водой, а также в условиях жаркого влажного климата риск заражения повышается [1–4].

Географическое распространение. Фасциоз регистрируется в разных странах в виде sporadических случаев. Более широко этот гельминтоз распространен в жарких странах Азии, Африки, Латинской Америки. Например, в Перу пораженность школьников достигала 15,6%, а в некоторых деревнях – 34%. Вспышки фасциоза, охватывавшие сотни людей, регистрировались в Чили, на Кубе и во Франции. Sporadические случаи фасциоза регистрировались в странах Балтии, Закавказья, республиках Центральной Азии. Фасциозы, вызванные гигантской фасциолой, выявлялись в ряде стран Африки, во Вьетнаме, на Гавайских островах и в России [5, 6].

Патогенез фасциоза заключается в травмирующем действии паразитов. В процессе миграции молодые гельминты наносят механи-

ческие повреждения тканям хозяина. Возможно, их железы выделяют протеолитические ферменты, лизирующие клетки печени. Механическое действие оказывают и взрослые паразиты, передвигаясь по желчным протокам и прикрепляясь к их стенкам присосками. Повреждают стенки протоков и шипики, имеющиеся на поверхности передней части гельминта. Иногда паразиты полностью или частично закрывают просвет протоков, замедляя или прекращая ток желчи.

Продукты обмена веществ гельминтов являются аллергенами. Аллергическое действие фасциол наиболее ярко проявляется в ранней стадии заражения. Изменения, возникающие в стенке желчных протоков, и нарушение циркуляции по ним желчи создают условия, благоприятные для развития вторичной бактериальной флоры. В печени в ранней фазе фасциолеза образуются микроабсцессы и микронекрозы с инфильтрацией эозинофилами и гигантскими клетками. В позднем периоде наблюдаются расширение просвета, утолщение стенок и аденоматозное разрастание эпителия желчных протоков, иногда развивается гнойный холангит, известны случаи облитерации печеночного протока [1, 5].

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 1–8 недель. *Острая стадия* болезни начинается с недомогания, нарастающей слабости, головной боли, понижения аппетита, иногда появляется крапивница, часто лихорадка, озноб. При осмотре отмечается субиктеричность склер. Вскоре возникают боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота и рвота. Печень увеличивается, становится плотной, болезненной при пальпации. Патогномичным для фасциолеза симптомом считают преимущественное увеличение левой доли печени, иногда до пупка и влево до селезенки, выбухание эпигастрия. Это увеличение органа развивается остро и сопровождается сильными болями. После прекращения приступа печень быстро сокращается до нормальных размеров. Иногда увеличивается селезенка.

При исследовании крови в ранней фазе болезни, как правило, наблюдается выраженный эозинофильный лейкоцитоз с увеличением числа лейкоцитов до $18\text{--}20 \cdot 10^9/\text{л}$ и эозинофилов (иногда до 85%).

Ниже приводим историю болезни ребенка с фасциолезом – наблюдение Т.И. Авдюхиной и Т.Н. Константиновой [7–9].

Больная, 8 лет, направлена на консультацию к паразитологу через 3 месяца от начала болезни с диагнозом «Лейкемоидная реакция эозинофильного типа». Из эпиданамнеза известно, что девочка с родителями отдыхала в Сухуми, жила в частном доме.

Заболела остро, через 1 месяц после возвращения домой. Болезнь началась с понижения аппетита, слабости, головной боли. На этом фоне повысилась температура тела до $38\text{--}39^\circ\text{C}$. Появилась крапивница на туловище. Через неделю появились боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота. Увеличилась печень, появилась субиктеричность склер. Девочка

была госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом «Гепатит А». При исследовании крови выявлены лейкоцитоз $20 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилы 45%, СОЭ 21 мм/ч. В биохимическом анализе крови определено умеренное повышение билирубина: общий 20 мкмоль/л, свободный – 10 мкмоль/л, связанный – 10 мкмоль/л. АЛТ 18,5 Ед, АСТ 73 Ед, щелочная фосфатаза 118 Ед, общий белок 8,7 г/л, альбумины 44%, глобулины: α_1 – 7%, α_2 – 13%, β – 16%, γ – 20%, сулемовая проба 1,7 ед., тимоловая – 5,2 ед.

Инфекционный гепатит исключен. Ребенок переведен в терапевтическое отделение детской больницы, так как сохранялись лихорадка до $37,5\text{--}38^\circ\text{C}$, гепатоспленомегалия, систолический шум на верхушке, боли в сердце, лейкемоидная реакция эозинофильного типа, повышенные трансаминазы и щелочная фосфатаза. Проведена костномозговая пункция для исключения гемобластоза, хотя повышенная щелочная фосфатаза противоречила этому предположению и более свидетельствовала в пользу процесса инфекционного или паразитарного генеза. В миелограмме выявлено большое количество зрелых эозинофилов. Заболевание системы крови исключено. Заподозрен паразитоз.

До заключения по миелограмме проведен курс лечения антибиотиками и антигистаминными препаратами без эффекта. Назначен преднизолон. Состояние несколько улучшилось, боли в сердце исчезли. Преднизолон отменен. Вся клиника, описанная выше, восстановилась. К концу 3-го месяца болезни лейкоцитоз $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$, эозинофилия – 25%.

На основании данных анамнеза, сведений о пребывании в Сухуми, клинических проявлений паразитологом заподозрен фасциолез. Проведено исследование кала (на 4-м месяце болезни), в котором обнаружены яйца фасциол. Назначено лечение бильтрицидом в дозе 60 мг/кг в 3 приема 2 дня подряд в сочетании с приемом желчегонных и антигистаминных препаратов.

Через неделю после завершения терапии состояние больной нормализовалось. В течение 2 недель сохранялось умеренное увеличение печени. Размеры селезенки сократились. Лабораторные показатели нормализовались.

Данное наблюдение свидетельствует о том, как трудно бывает установить диагноз фасциолеза. Только совместное динамическое наблюдение за больной со стороны педиатра, инфекциониста, гематолога, работника клинической лабораторной службы и цитолога, а также паразитолога позволило прийти к правильному заключению и назначить адекватное лечение.

Со временем острые явления фасциолеза стихают, лихорадка (обычно перемежающегося типа) держится от 2–5 до 14–21 дней, затем снижается, инвазия переходит в хроническую стадию. На передний план выступают диспептические явления и боли в животе.

Боли иногда приобретают приступообразный характер по типу желчнокаменной колики и сопровождаются увеличением желчного пузыря, повышением температуры тела до 38°C и выше, иногда с последующим развитием легкой

желтухи. Продолжительность приступов варьирует в широких пределах – от нескольких часов до 7–8 дней. Они отделены друг от друга периодами, когда болей нет, или они незначительны. Печень обычно выступает из-под реберной дуги на 2–5 см, но может и не увеличиваться. Консистенция ее плотная, поверхность гладкая. При исследовании крови отмечают нормальное число лейкоцитов или умеренный лейкоцитоз. Эозинофилия, как правило, незначительная (7–10%).

В острой фазе фасциоза обычно наиболее рельефно выступают признаки аллергии, а в более позднем периоде – проявления холангита, подчас гнойного, дискинезии желчных путей, иногда гепатита.

Следует учитывать, что в некоторых случаях фасциолы имеют извращенную локализацию, их находили в подкожной клетчатке, легких, в глазу, в области большой кривизны желудка, в абсцессе червеобразного отростка, в воротной вене, в брюшной полости.

В результате длительного нераспознанного течения болезни могут наступить выраженные расстройства функций печени, понос, макроцитарная анемия, истощение и даже летальный исход [9–13].

Диагноз фасциоза в острой стадии может быть только предположительным, так как паразит еще не созрел и не выделяет яиц. Важен эпидемиологический анамнез. Яйца паразита в фекалиях появляются лишь через 3–4 месяца после заражения. На ранней стадии фасциоз дифференцируют с трихинеллезом, описторхозом, болезнями системы крови. Используются иммуноферментные реакции для выявления специфических антител против фасциол (реакции энзим-меченых антител) с использованием специфического компонента антигенов половозрелых фасциол, чувствительность которых достигает 97%.

Яйца фасциол обнаруживают и в дуоденальном содержимом.

Нельзя забывать о том, что при употреблении в пищу печени зараженного скота заражение человека не происходит, однако транзиторные яйца от животного могут обнаруживаться в фекалиях. Эти яйца проходят через желудочно-кишечный тракт человека, повреждаясь под действием желудочного сока, ферментов и частично при этом изменяясь (образуются вакуоли, нарушается оболочка).

В сомнительных случаях следует повторить исследование через несколько дней для того, чтобы убедиться в том, что имеют дело не с истинной инвазией, а с транзиторным прохождением яиц [8].

Дифференциальный диагноз в острой фазе болезни проводят с вирусным гепатитом, лептоспирозом, желчнокаменной болезнью, механической желтухой другой этиологии. Основными признаками острого фасциоза являются нали-

чие желтухи только во время лихорадки, выраженный болевой синдром (для вирусных гепатитов он не характерен), лейкоцитоз, гиперэозинофилия, значительно ускоренная СОЭ, выраженные проявления аллергии, очень редко встречающиеся при вирусных гепатитах и механической желтухе.

Лечение. За рубежом применяются препараты триклабендазол (таблетки по 250 мг) и оксамнихин (капсулы по 250 мг и сироп: по 250 мг препарата в 5 мл сиропа). Эти препараты назначают из расчета 10 мг/кг (в тяжелых случаях 20 мг/кг) в 2 приема с 12-часовым перерывом в течение одного дня.

Специфическое лечение проводится также празиквантелом (и его аналогами) в дозе 60 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 2–3 дней

Применяют также битионол в дозе 30–50 мг/кг через день. Курс составляет 10–15 доз.

Помимо специфической терапии, проводят патогенетическое и симптоматическое лечение. В ранней фазе фасциоза при аллергических явлениях назначают антигистаминные препараты.

В поздней стадии проводят тубаж желчных путей зондом или без него. В последнем случае больной выпивает натощак 30 мл 33% раствора магния сульфата, сорбит или яичный желток и лежит с грелкой на правом боку 2 ч. Тубаж назначают 1–2 раза в неделю в течение нескольких месяцев.

При болях применяют спазмолитики. В комплексном лечении показаны желчегонные средства, витамины. При вторичной бактериальной инфекции возникает необходимость в назначении антибиотиков [7–13].

Прогноз при своевременном распознавании и энергичной терапии фасциоза обычно благоприятный. В тяжелых случаях, особенно при присоединении вторичной инфекции, прогноз ухудшается [8].

Эпидемиология. Фасциоз – зооноз с ксенотрофным механизмом передачи возбудителя (заражение происходит при употреблении в пищу съедобных трав, к которым прикрепилась адолескарии – инвазионные личинки фасциол). В связи с этим человек в этой цепочке становится случайным хозяином фасциол. Основной источник инвазии – овцы. В один день зараженная овца может выделить в окружающую среду до 3 млн яиц. Вторым по значению источником инвазии служит крупный рогатый скот.

Зараженность животных является серьезной ветеринарной проблемой. Например, в 1980–1981 гг. вспышка фасциоза уничтожила 75% поголовья овец в Калужской области, в 50-е годы в г. Волоколамске Московской области погибло все поголовье дорогостоящей породы овец «Линкольн». Животные, зараженные фасциолами, истощены, их мясо водянистое, печень подлежит выбраковке. Обычно у животных довольно высока интенсивность инвазии – до 1 тыс экземпляров фасциол у одной овцы и до 10 тыс

экземпляров у коровы. В связи с этим животные могут быть мощными источниками инвазии для человека [9, 10].

В жарком климате развитие яиц продолжается несколько недель, а в умеренном – несколько месяцев. Адолескарии на растениях, во влажной почве и воде выживают до 2 лет, при высыхании быстро погибают.

Человек заражается, поедая сырой дикорастущий водяной кресс-салат и другие растения (например, кок-сагыз, щавель, дикий лук и чеснок), а также при питье сырой воды.

Частота инвазии изучалась методом патологоанатомического вскрытия умерших в период с 1968 по 1986 гг. в Самаркандской области Узбекистана. Выявлялось 2–9 случаев фасциолеза в год, интенсивность инвазии составляла –14 паразитов. В 30% случаев встречалась *F. gigantica*, в остальных – *F. hepatica*. Возраст выявленных пораженных фасциолезом людей составлял от 6 до 74 лет, из них 43% были жителями города, 57% – сельской местности.

Таким образом, носительство фасциол встречается гораздо чаще, чем это предполагают, и из-за этого фасциолез выявляется далеко не полностью [2, 4, 12–14].

Профилактика фасциолеза заключается в воздержании от употребления некипяченой воды из стоячих или медленно текущих источников. Воду следует пропускать через фильтры, кипятить. В крайнем случае воду фильтруют через холст. Водные растения из стоячих водоемов необходимо употреблять только после термической обработки или ошпаривания кипятком.

Большое значение в борьбе с фасциолезом придается ветеринарной службе, которая проводит сложный комплекс мероприятий (выявление и лечение больных животных, уничтожение моллюсков, санитарное благоустройство животноводческих хозяйств, дегельминтизация навоза, определение безопасных мест выпаса животных и др.).

Принципиально важное значение имеют гидромелиоративные мероприятия, упорядочение системы водоснабжения, строительство водопроводов и канализации в поселках городского и сельского типов.

Следует постоянно вести научно-обоснованную пропаганду санитарно-гигиенических знаний среди населения и применять комплекс мер по общему повышению санитарно-гигиенической культуры населения [14].

Литература

1. Руководство по тропическим болезням. Е.П. Шувалова, ред. М.: Медгиз, 1970.
2. Озерецковская Н.Н. Фасциолез, БМЭ, т. 26, 3-е изд. М.: С.Э., 1985: 680–685.
3. Гельминтозы человека. Ф.Ф. Сопрунов, ред. М.: Медгиз, 1985.
4. Руководство по тропическим болезням. А.Я. Лысенко, ред. М.: Медгиз, 1988.
5. Гигиташвили М.С. О проблеме фасциолеза человека в Грузии. В кн.: Актуальные проблемы медицинской паразитологии и тропической медицины. Н.И. Топурия, ред. Тбилиси: Медгиз, 1970, 177.
6. Камардинов Х.К. Клинические проявления в течении фасциолеза у людей. Здравсохранение Таджикистана. 1975; 5: 13.
7. Anonymus 1995 Control of food borne Nematode Infections. WHO Technical series № 848. WHO, Geneva: 157.
8. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология: Руководство. А.Я. Лысенко, ред. Женева, ВОЗ, 2002: 752.
9. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы у детей и подростков. М.: Медицина, 2003: 256.
10. Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Громов Г.Б. Клиническая гельминтология детского возраста. Душанбе: Мир полиграфии, 2004: 240.
11. Lopez V, White AC Jr, Cabada MM. Burden of Fasciola hepatica infection among children from pancartamboin Cusco. Peru American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2012; 86 (3): 481–485.
12. Hasan Tezer, Saliha Kanik, Yu Kse K, Aslinur Ozkaya, PaRlakay Belgin Guihan Betul Tavit, Bahammin T. ung. Evaluation of cases with *Fasciola hepatica* INFECTION Experience in 6 children. Asian Pacific Journal of Tropical Diseases. 2013; 3 (3): 211–216.
13. Энциклопедия лекарств. 10-е изд. М.: РЛС, 2003.
14. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни: Справочник эпидемиолога. М.: Медицинская газета, 1994.