

Кирилочев О.О.<sup>1,2</sup>, Умерова А.Р.<sup>1</sup>УДК 615.214  
DOI 10.25694/URMJ.2020.02.39

## Рациональная антипсихотическая фармакотерапия - взгляд клинического фармаколога

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия; <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Астрахань

Kirilochev O.O., Umerova A.R.

### Appropriate antipsychotic pharmacotherapy: a clinical pharmacologist's outlook

#### Резюме

Рациональная антипсихотическая фармакотерапия представляет собой назначение наиболее подходящих лекарственных препаратов в конкретной клинической ситуации с учётом их эффективности и безопасности. Обеспечение такой терапии – комплексная задача, для решения которой большой вклад может внести врач-клинический фармаколог. С одной стороны, данный обзор обобщает имеющиеся в отечественной и зарубежной научной литературе современные данные по неблагоприятным лекарственным реакциям, возникающим на фоне приёма антипсихотических лекарственных препаратов. С другой, в обзоре предпринята попытка мультидисциплинарного подхода к выявлению, профилактике и борьбе с указанными нежелательными побочными реакциями: применение принципов клинической фармакологии к практической психиатрии

**Ключевые слова:** антипсихотические препараты, нежелательные побочные реакции, лекарственная терапия

#### Summary

Appropriate antipsychotic pharmacotherapy means the administration of the most suitable medicines in a particular clinical situation based on their efficacy and safety. The choice of such therapy is a complex task that can be significantly aided by a clinical pharmacologist. This review, on the one hand, summarizes state-of-the-art data found in Russian and foreign scientific literature pertaining to adverse drug reactions that develop during antipsychotic drug therapy. On the other hand, the review attempts to undertake a multidisciplinary approach to the detection, prevention, and control of such adverse drug reactions by applying the principles of clinical pharmacology in psychiatric practice

**Key words:** antipsychotic agents, adverse drug reactions, drug therapy

#### Раздел 1

Рациональная лекарственная терапия является основой для обеспечения эффективного и безопасного лечения пациента любого профиля, повышающая не только уровень оказания медицинской помощи, но и качество жизни самих больных. Особое значение данный аспект имеет к пациентам психиатрических учреждений ввиду некоторых особенностей. Во-первых, в большинстве случаев психические заболевания представляют из себя хронические, длительно протекающие нозологические единицы, довольно сложно поддающиеся лекарственной терапии. Во-вторых, описанный характер данной патологии подразумевает продолжительную фармакотерапию, которая может сопровождаться развитием нежелательных побочных реакций. В-третьих, следует отметить тот

факт, что психотропные препараты, купируя нарушения психической сферы, приносят значительную пользу пациенту. И при её соотношении клиницистом с возможным риском от лечения, значение неблагоприятных лекарственных явлений в некоторой степени нивелируется, что не только ухудшает приверженность к лечению, но и повышает риск развития серьёзных осложнений.

Всё вышесказанное в полной мере имеет отношение к ведущей фармакологической группе психотропных лекарственных средств – антипсихотическим препаратам. Обеспечение рациональной антипсихотической терапии – мультидисциплинарная задача, для решения которой, с нашей точки зрения, большой вклад может внести врач-клинический фармаколог. И если клиницист, назначая лекарственную терапию, определяет точную цель про-

водимого лечения, то клинический фармаколог в определенной степени обеспечивает стратегию для достижения этой цели. Данный подход повысит эффективность лечения, снизит риски неблагоприятных лекарственных событий, и, в конечном итоге, повысит рациональность фармакотерапии.

Целью представленного обзора является попытка мультидисциплинарного подхода к эффективной и безопасной антипсихотической лекарственной терапии, осуществляемой врачом-психиатром, с помощью принципов клинической фармакологии. Очевидно, что любая фармакотерапия сопряжена с рисками развития нежелательных побочных эффектов. Профилактика их развития и определение тактики ведения пациента в случае их возникновения – задача клинического фармаколога. Особенно актуальным данный аспект видится при частой встречаемости дополнительных сложностей, сопровождающих рутинное назначение психотропных средств: наличие полипрагмазии, как основного фактора риска клинически значимых межлекарственных взаимодействий, коморбидные состояния, отягощенный лекарственный анамнез, узкое терапевтическое окно изучаемой фармакологической группы и другое. Мероприятия по повышению эффективности лекарственной терапии также могут находиться на стыке специальностей, и быть связаны с такими явлениями, как резистентные формы психических заболеваний, синергизм при применении рациональных комбинаций лекарственных средств, необходимость смены антипсихотического препарата.

## Раздел 2

Основной областью деятельности врача-клинического фармаколога при назначении антипсихотических лекарственных средств является контроль и мониторинг неблагоприятных лекарственных реакций, связанных с проводимой терапией. Данные реакции обладают существенным разнообразием и затрагивают многие системы органов и тканей. Понимание механизмов развития побочных эффектов антипсихотических средств, методов их мониторинга и коррекции – необходимое условие для рациональной фармакотерапии [1]. Ввиду широчайшего спектра нежелательных лекарственных реакций данной фармакологической группы, общепринятым подходом к их классификации служит разделение по системам-мишеням неблагоприятного воздействия. В силу психотропного действия антипсихотиков, осуществляемого через центральное влияние на дофаминовые, серотониновые, адреналиновые, ацетилхолиновые нейромедиаторные пути передачи, основной системой поражения является центральная нервная система.

Наиболее распространёнными неврологическими нарушениями на фоне психотропной терапии являются экстрапирамидные побочные реакции, представленные дистонией, акатизией, лекарственным паркинсонизмом (псевдопаркинсонизм) и поздней дискинезией.

Дистония представляет собой произвольные сокращения антагонистических мышц преимущественно верхней части туловища. Негативной характеристикой данного побочного действия являются сильное чувство

дискомфорта вплоть до болезненных ощущений, развивающееся в первые часы или дни лечения. Клинико-фармакологической помощью к профилактике развития дистоний может явиться выявление факторов риска: экстрапирамидные расстройства в анамнезе, молодой возраст, применение высокопотентного антипсихотика, а основными мероприятиями по тактике борьбы с дистонией – снижение дозы, замена антипсихотика или добавление к терапии антихолинергического лекарственного препарата [2].

Акатизия проявляется в виде двигательного беспокойства и неусидчивостью пациентов, риск развития которой в большей степени зависит от дозы антипсихотического препарата [3]. Препаратом выбора для купирования данного неблагоприятного явления в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями считается бета-адреноблокатор пропранолол [4,5], также допустимо назначение биперидена. Определённую ценность представляют возможности по борьбе с акатизией бензодиазепиновых транквилизаторов [6,7], а также антидепрессантов из группы норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов [8].

Лекарственный паркинсонизм – экстрапирамидные расстройства, возникающие в результате блокады D2-рецепторов в базальных ганглиях переднего отдела головного мозга, зависящие от дозы, чаще развивающиеся у пациентов пожилого возраста. Данная неблагоприятная реакция редуцируется после отмены антипсихотической терапии, снижения дозы или смены лекарственного препарата [9]. В случае невозможности применения данных клинических мероприятий, рекомендуется коррекционная лекарственная терапия в виде назначения центральных холиноблокаторов: тригексифенидила или биперидена [4,10].

Назначение сопутствующей терапии для устранения нежелательных побочных эффектов основного лечения, как в случае с экстрапирамидной симптоматикой на фоне антипсихотических препаратов, не является тактикой первой линии, однако нередко является необходимостью. С позиций клинической фармакологии подобное явление считается «классическим фармакологическим каскадом», в результате которого при назначении лекарственных средств для коррекции побочных эффектов имеется риск других, причина которых – сами препараты-корректоры, что усугубляет полипрагмазию. Так при назначении центральных холиноблокаторов с целью борьбы с экстрапирамидными расстройствами могут возникнуть такие побочные эффекты, как когнитивные нарушения, зависимость, поздняя дискинезия. Описанное явление диктует согласованное мнение экспертов, которое рекомендует тщательный мониторинг состояния пациента и отсутствие показаний к назначению антихолинергических средств для профилактики в случае отсутствия симптоматики [4,11], особенно у пожилых пациентов [12]. Таким же «фармакологическим каскадом» является применение бета-блокаторов с целью купирования акатизии, что может приводить к брадикардии, ортостатической гипотензии и даже падениям пожилых пациентов [13]. Оче-

видно, что в большинстве случаев подобные назначения продиктованы клинической ситуацией и соотношением «польза/риск», что и является основой для включения такой тактики в международные клинические рекомендации.

Поздняя дискинезия – нежелательная побочная реакция антипсихотической терапии, характеризующаяся следующими признаками: возникает через несколько месяцев или лет приёма препарата, сохраняется длительное время после отмены, чаще развивается на фоне приёма антипсихотиков первого поколения [14]. Данный синдром представляет из себя хореоподобные и атетоидные непроизвольные движения, как правило затрагивающие нижнюю часть лица. Негативными чертами поздней дискинезии можно считать крайне плохой ответ на терапию и практически полную необратимость симптоматики. В связи с этим лучшими психиатрическими и клинко-фармакологическими подходами к профилактике развития данной побочной реакции являются выявление факторов риска и оптимизация фармакотерапии с целью предупреждения развития обсуждаемого синдрома. К предикторам относятся отягощённый лекарственно-обусловленный «экстрапирамидный анамнез» [15] и пожилой возраст [16]. К превентивным мерам можно отнести рассмотрение вопроса об отмене антипсихотического препарата [4], снижения его дозировки [17] или переход на более безопасной препарат [18].

Вопросы, относящиеся к лекарственной коррекции поздней дискинезии, до сих пор остаются дискуссионными ввиду отсутствия на сегодняшний день убедительных доказательных данных эффективности и безопасности. Одним из перспективных направлений можно считать применение ингибиторов везикулярного транспорта моноаминов VMAT 2 – лекарственных препаратов valbenazine и deutetrabenazine, что подтверждается недавними одобрениями Food and Drug Administration (FDA) США [19,20]. По данным отечественных и зарубежных рекомендаций и исследований, некоторый положительный эффект можно получить при назначении витаминотерапии [4,21,22], а также гинкго билоба [23].

Седативное действие антипсихотических лекарственных препаратов связано с блокадой нескольких типов рецепторов в центральной нервной системе. Данный побочный эффект имеет отношение ко всем нейролептическим средствам, но довольно сильно варьирует по степени своей выраженности у разных представителей класса. Группой риска для седативного действия антипсихотиков являются пожилые и ослабленные пациенты, так как данное неблагоприятное действие сопряжено с риском падений и переломов [24,25]. Из антипсихотических препаратов второго поколения седация наиболее характерна для клозапина и кветиапина [4]. Основными мероприятиями по профилактике этого побочного эффекта считаются снижение дозы или приём препарата на ночь [26].

Злокачественный нейролептический синдром является наиболее опасным осложнением антипсихотической фармакотерапии, способным привести к летальному ис-

ходу и проявляющийся спутанностью сознания, бледностью, нарушениями ритма сердечной деятельности, нестабильностью сосудистого тонуса, гипертермией. При существующем риске злокачественного нейролептического синдрома и коллегиальном вместе с клиническим фармакологом решении о назначении антипсихотического препарата прежде всего следует обратить внимание на факторы, способствующие его развитию: предшествующий синдром в анамнезе, высокопотентные антипсихотики, антипсихотическая полипрагмазия, повышение дозы [27,28]. Тактика медицинских мероприятий при развитии данного синдрома заключается в немедленной отмене нейролептика, инфузионной и дезинтоксикационной терапии, коррекции электролитных нарушений, назначении миорелаксантов и агонистов дофамина [4] – дантролена и бромкриптина [28]. Консультация клинического фармаколога в условиях психиатрического стационара может потребоваться при необходимости повторного назначения антипсихотических лекарственных препаратов пациенту, перенесшему злокачественный нейролептический синдром. Данный вопрос остаётся очень большой проблемой для медицинской практики в силу крайне высокого риска рецидива. В данном случае допустимы общие клинко-фармакологические рекомендации: оценка соотношения «польза/риск», постепенное титрование дозы, выбор в пользу антипсихотиков с меньшим влиянием на дофаминовые D2-рецепторы, а также тщательный мониторинг состояния пациента на время курса терапии [13].

### Раздел 3

Влияние антипсихотиков на сердечно-сосудистую систему связано как с воздействием на адрено- и холинорецепторы, так и на электрофизиологические процессы в проводящей системе сердца.

Ортостатическая гипотензия – состояние падения систолического или диастолического давления после перехода пациента в вертикальное положение, характерное в большей степени для антипсихотиков первого поколения и клозапина, и связанное с блокадой периферических  $\alpha_1$ -адренорецепторов [29]. Межлекарственные взаимодействия по фармакодинамическому типу, например, с гипотензивными и другими понижающими тонус сосудов лекарственными средствами, могут являться негативными предикторами развития данного эффекта. В поиске механизмов и профилактике подобных потенциальных взаимодействий лекарственных препаратов может помочь врач-клинический фармаколог. К другим факторам риска можно отнести пожилой возраст пациентов и сопутствующую патологию [30]. Ведущей тактикой ведения таких пациентов является выбор наиболее безопасного антипсихотического препарата с точки зрения влияния на сосудистый тонус. Назначение фармакотерапии, за исключением кофеина [31], изучено недостаточно. Обсуждаемое побочное действие также имеет отношение к падениям и переломам у пожилых пациентов, о риске развития которых было сказано выше.

Удлинение интервала QT и риск развития «пируэтной тахикардии» (torsade de pointes) – жизнеугрожающее состояние, имеющее риск асистолии и внезапной смерти.

В целом данная неблагоприятная лекарственная реакция имеет отношение к большому количеству антипсихотических средств, но более характерная для тиоридазина [32], а также сертиндола, zipрасидона и азенапина, использовать которые при нарушениях сердечного ритма либо не рекомендуется, либо требуется организация строгого мониторинга состояния пациента под контролем электрокардиографии и уровня калия в крови [4,33]. Интервал QT, составляющий больше, чем 450 мс (мужской пол) и 470 мс (женский пол) является удлиненным. Основным клинико-фармакологическим подходом к профилактике удлинения интервала QT считается аудит лекарственных назначений на предмет выявления нескольких препаратов, обладающих подобными свойствами, так как «пируэтную тахикардию» могут вызывать не только психотропные лекарственные препараты, но и те, которые используют для лечения сопутствующей патологии [34]. Помочь практикующим врачам могут специальные базы данных лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT, которые учитывают не только межлекарственные взаимодействия, но и степень риска для пациента [35].

Лекарственно-индуцированный миокардит – редкая побочная реакция, характерная для антипсихотика второго поколения – клозапина [36]. Типовая клинико-фармакологическая статья предписывает отмену клозапина в случае развития миокардита, а зарубежные исследования – медленное титрование дозы препарата при наличии факторов риска патологии [37]. Синусовая тахикардия – частая неблагоприятная лекарственная реакция, возникающая на фоне лечения антипсихотическими препаратами, клиническое значение которой в большей степени связано с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [1].

В целом нежелательные побочные реакции со стороны системы сердца и сосудов имеют важное клиническое и прогностическое значение. Смертность от сердечно-сосудистой патологии у пациентов психиатрического профиля несколько превышает общую популяцию, что может быть ассоциировано с применением одного или нескольких психотропных препаратов [38]. В дополнении к вышесказанному следует упомянуть о риске цереброваскулярных осложнений у пациентов, получающих антипсихотические препараты [39], однако, ввиду связи таких реакций с другими сопутствующими факторами, например деменцией, изучение подобных неблагоприятных явлений несколько выходит за рамки существующего обзора.

#### Раздел 4

Нежелательными побочными реакциями типа А, связанными с механизмом действия антипсихотических лекарственных средств, прежде всего с блокадой D2-дофаминовых рецепторов головного мозга, являются нарушения со стороны эндокринной системы. К ним можно отнести довольно большое количество расстройств, таких как гиперпролактинемия, нарушение сексуальной функции, увеличение массы тела.

Гиперпролактинемия – синдром повышения уровня пролактина в сыворотке крови, характеризующийся различными клиническими проявлениями: гинекомастия,

галакторея, аменорея [40,41]. Традиционные антипсихотики, а также амисульприд, рисперидон и палиперидон являются препаратами, в большей степени ассоциированными с развитием этого побочного эффекта [4]. Нарушение сексуальной функции – нередкое явление при антипсихотической терапии, которое требует внимательного опроса со стороны лечащего врача [42]. В свете гиперпролактинемии нельзя не упомянуть о снижении минеральной плотности костей, остеопорозе и повышенном риске переломов у групп риска на фоне повышенного уровня пролактина [43]. Тактика ведения пациентов заключается, во-первых, в лабораторном определении уровня пролактина крови [44], а во-вторых в оптимизации лекарственной терапии: снижение дозы антипсихотика, замена антипсихотика, добавление к терапии арипипразола, частичного агониста D2-рецепторов в мезокортикальном пути головного мозга, к основному антипсихотику, положительный эффект от которого был получен в исследованиях на пациентах, получающих рисперидон [45]. Определенный интерес представляет применение агонистов дофаминовых рецепторов, бромкриптина и каберголина [46], однако в силу их механизма действия не стоит забывать о риске ухудшения психического состояния пациента.

Метаболические эффекты, и, прежде всего, увеличение массы тела пациента, особенно у пациентов молодого возраста, тесно связаны с применением антипсихотических препаратов второго поколения – оланзапина и клозапина, а также кветиапина и рисперидона в чуть меньшей степени [47]. Тактика ведения должна сводиться к правильному выбору антипсихотического препарата [48] и к мероприятиям по изменению образа жизни [49]. Определенный оптимизм в коррекции лекарственно-обусловленных метаболических нарушений видится в применении метформина [50,51].

#### Раздел 5

Система крови также может быть мишенью для токсического поражения антипсихотическими препаратами. Классическим примером неблагоприятной лекарственной реакции подобного типа является гематотоксическое действие клозапина, клиническим проявлением которого может быть нейтропения или агранулоцитоз, хотя имеются данные и о роли других антипсихотиков. С позиций клинической фармакологии ведение пациентов с риском подобного патологического состояния должно сводиться к внимательному мониторингованию состояния пациента, особенно в первые месяцы лечения. Очевидно, что инструментом мониторинга служит общий анализ крови и динамика изменений в нём. При развитии угнетения ростков кроветворения рекомендуется отмена клозапина, и, возможно, назначение препаратов лития при возобновлении лечения, положительно влияющих на кроветворение [52].

#### Раздел 6

Со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы могут быть обнаружены такие побочные эффекты, как сухость во рту и запоры, а также задержка мочеиспускания. Однако, несмотря на

системный подход к оценке неблагоприятных лекарственных реакций, наиболее оптимальным считается объединение данных эффектов, как антихолинергические (М-холиноблокирующее действие). Этот тип неблагоприятного влияния также обуславливает такие симптомы как нарушение аккомодации, тахикардия, когнитивные расстройства [53]. Группами риска являются пациенты с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы, пожилого возраста и с деменцией [54,55]. Стратегией первой линии может быть снижение дозы антипсихотического препарата или его замена. Оптимальным клинико-фармакологическим подходом к снижению холиноблокирующих эффектов антипсихотической терапии видится в применении специальных шкал, косвенно оценивающих антихолинергическую нагрузку [56,57]. Данная методология к оценке рисков антихолинергических эффектов не только учитывает всю антихолинергическую нагрузку от назначенного лечения, но и видится дешёвым, доступным и удобным способом повышения безопасности фармакотерапии больных психиатрического профиля [58].

В заключении обзора следует указать более редкие нежелательные побочные эффекты антипсихотической терапии. К ним относятся птоализм (гиперсаливация), связанная с приёмом клозапина [59], патологические влечения при использовании арипипразола [60], отёки [61]. В последнее время в зарубежной литературе стали появляться исследования, посвящённые поискам связи между приёмом антипсихотических препаратов и риском развития инфекционных процессов. Под этими процессами подразумевается прежде всего аспирационная пневмония, развивающаяся на фоне неврологических побочных эффектов антипсихотиков [62] или гиперсаливации, вызванной клозапином [63,64].

Резюмируя обзор, следует обобщить некоторые аспекты рациональной антипсихотической терапии. Несмотря на то, что описанные в данной статье подходы к повышению безопасности фармакотерапии могут казаться практикующим клиницистам как минимум общекли-

ническими и в определённой степени психиатрическими, мероприятия по прогнозированию, предупреждению и борьбе с неблагоприятными лекарственными реакциями – ответственность врача-клинического фармаколога. В этой связи нами видится мультидисциплинарный подход к проблеме современной антипсихотической терапии, включающий следующие основные принципы:

- назначение антипсихотических препаратов строго в соответствии с имеющимися показаниями к назначению;
- тщательная оценка соотношения «польза/риск» при назначении препарата;
- учёт сопутствующей соматической и психической патологии;
- учёт потенциальных межлекарственных взаимодействий препаратов, применяемых в психиатрической практике, с использованием обобщающих научных обзоров [65];
- снижение дозы или замена антипсихотического препарата в случае развития неблагоприятной лекарственной реакции, если это допускает клиническая ситуация;
- немедленная отмена антипсихотического препарата, если этого требует клиническая ситуация;
- медикаментозная коррекция нежелательных побочных эффектов сопутствующими лекарственными средствами при клинической необходимости с учётом рисков взаимодействия лекарств и возникновения «фармакологических каскадов».

Единая научно-обоснованная позиция по рациональной фармакотерапии – большой шаг к повышению эффективности и безопасности лечения пациентов психиатрического профиля. ■

**Кирилов Олег Олегович**, к.м.н., доцент; **Умерова Аделя Равильевна**, д.м.н., доцент. Автор, ответственный за переписку: Кирилов О.О. Россия, 414000 Астрахань, улица Бакинская, д.121; телефон: +79608611046; e-mail: kirilovchev@gmail.com

## Литература:

1. Алехнович А.В., Столярова С.А., Огороков П.Л. и др. Патологическая поражённость болезнями эндокринной системы детей и подростков в районах расположения химических производств // *Здоровье населения и среда обитания*. 2015. № 11. С. 10-17.
2. Баранов А. А., Кучма В. Р., Скоблина Н. А. И др. Основные закономерности морфо-функционального развития детей и подростков в современных условиях // *Вестник РАМН*. 2012. № 12. С. 35-40.
3. Зулкарнаева Т.А., Поварго Е.А., Зулкарнаев Т.Р. и др. Влияние отдельных факторов на состояние здоровья школьников // *Здоровье населения и среда обитания*. 2012. № 8. С. 29-31.
4. Лучанинова В.Н., Цветкова М.М., Веремчук и др. Состояние здоровья детей и подростков и факторы, влияющие на его формирования // *Гигиена и санитария*. 2017. № 6. С. 561-268.
5. Суворова А.В., Якубова И.Ш., Чернякина Т.С. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период // *Гигиена и санитария*. 2017. № 4. С. 332-338.
6. Gawel A. Health Dimension of School Education // *European Journal of Physical & Health Education*. 2010. № 4. p. 103-110.
7. Marques-Vida P. Secular trends in height and weight among children and adolescents of the Seychelles, 1956–2006 // *BMC Publ. Health*. 2008. № 8. p. 166.
8. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения // *Российский педиатрический журнал*.

1998. № 1. с. 5-8
9. *Леонова И. А., Хомич М. М. Физическое развитие детей в семьях с различным материальным положением // Гигиена и санитария. 2010. № 8. с. 72-74.*
10. *Ямпольская Ю. А. Физические развития современных школьников (состояние, тенденция, прогноз): Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: гигиена детей и подростков на пороге третьего тысячелетия: основные направления. Материалы. М.; 1999.*
11. *Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К. и др. Популяционное здоровье детского населения, риски*
12. *СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ. Качанов Д.А., Усов С.А., Молчанов И.И., Филонок В.С., Гайнутдинова Е.Р., Черномырдин Н.А. Уральский медицинский журнал. 2019. № 15 (183). С. 173-177.*