

И.В.Хамаганова*Кафедра кожных и венерических
болезней лечебного факультета
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва*

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Контакты: Хамаганова Ирина Владимировна dermatology@mail.ru**Ключевые слова:** красная волчанка, клиничко-лабораторные признаки, трудности в диагностике**Key words:** lupus erythematosus; clinical and laboratory signs; diagnostic difficulties

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING DIFFERENT FORMS OF LUPUS ERYTHEMATOSUS

I.V. Khamaganova*Department of Skin and Venereal Diseases, Russian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

The paper analyzes the data available in the literature and the author's own observations associated with the difficulties emerging in the diagnosis of lupus erythematosus. Methods for assessing the clinical and laboratory parameters that are important for its diagnosis are considered. The presented literature data and the author's own findings lead to the conclusion that a dermatologist's errors in the diagnosis of lupus erythematosus may be associated with both the absence of significant laboratory changes and the inadequately careful examination of patients. It is expedient to make a follow-up and a careful examination of patients in all cases that lupus erythematosus even if there are minimal clinical manifestations that suspect of lupus erythematosus.

Красная волчанка (КВ) является одной из актуальных проблем дерматологии, однако остается много недостаточно изученных, сложных вопросов. Накоплен большой научный и практический материал, свидетельствующий о многообразии клинических проявлений этого заболевания [1–4]. В то же время в практике дерматолога могут возникать определенные диагностические трудности.

Клинические проявления

При хроническом течении КВ пациенты предъявляют жалобы на высыпания на лице, теле и конечностях, общее недомогание, слабость, быструю утомляемость, боли в суставах. Очаги поражения располагаются преимущественно на лице в скуловой области, на переносице и крыльях носа, ушных раковинах, межлопаточной области, верхней части груди. Дискоидная КВ отличается возникновением округлых и овальных очагов розовато-красного цвета от 0,3 до 6 см в диаметре с инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и рубцовой атрофией, выраженными в разной степени. Нередко отмечается положительный симптом Бенъе — Мещерского. Очаги поражения на волосистой части головы отличаются выраженной рубцовой атрофией и алопецией.

При диссеминированной форме заболевания наблюдаются аналогичные участки от 0,2 до 4 см в диаметре, более яркой окраски и с менее выраженной инфильтрацией, чем при дискоидной форме. Очаги диффузно распространяются по коже лица, волосистой части головы, на ушных раковинах, верхней части груди, отмечается энантема нёба.

У больных центробежной эритемой очаги располагаются на лице в виде эритематозных участков от 5 до 10 см в диаметре, не сопровождающихся развитием фолликулярного гиперкератоза, рубцовой атрофией.

При глубокой разновидности участки поражения располагаются на лице, груди, спине, имеют размер от 3 до 11 см в диаметре, выраженные явления фолликулярного гиперкератоза, рубцовой атрофии, а также глубокой плотной инфильтрации, распространяющейся на подкожную жировую клетчатку.

Для острой и подострой разновидностей КВ характерно значительное более быстрое развитие симптомов заболевания. Высыпания носят распространенный характер, сопровождаются выраженной рубцовой атрофией, многочисленными сливающимися телеангиэктазиями и геморрагическими пятнами. При острой КВ больные могут указать сроки начала заболевания с точностью до часа. Патологические изменения на коже развиваются одновременно с висцеральными симптомами, поражением опорно-двигательного аппарата.

При подострой КВ патологический процесс также изначально носит системный характер, но отличается более постепенным развитием клинических симптомов по сравнению с острой формой [5–8].

Диагностика

Несмотря на обширные сведения об иммунологических, морфологических, биохимических особенностях патологического процесса у больных КВ, практическая диагностика может быть сопряжена с определенными трудностями. Так, А.А. Каламкьян и соавт. [2] подтвердили диагноз КВ при

морфологическом исследовании биоптата кожи только у 41,3% пациентов.

Среди общеклинических исследований определение СОЭ, содержания серомукоидных белков, фибриногена, α_2 - и γ -глобулинов имеет диагностическое значение при наиболее выраженном воспалительном процессе [5, 6]. Более чем у половины больных наблюдается лейкопения, достигающая в ряде случаев $1,2 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом в формуле крови до промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, с лимфопенией (5–10% лимфоцитов). Нередко обнаруживается гипохромная анемия, обусловленная активностью процесса, а также желудочным кровотечением при стероидных язвах, почечной недостаточностью. Возможна умеренная тромбоцитопения, иногда развивается геморрагический синдром. Изредка развивается гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса.

ЛЕ-клетки обнаруживаются лишь при наиболее тяжелых поражениях у больных с ранее диагностированной КВ [3]. Диагностическое значение имеет обнаружение их в достаточном количестве (5 и более на 1000 лейкоцитов), поскольку единичные ЛЕ-клетки могут наблюдаться и при других заболеваниях.

В литературе представлены многочисленные свидетельства распространения изменений гуморального иммунитета у больных КВ. Так, была продемонстрирована зависимость диспротеинемии, антителообразования, гиперергических реакций от формы и степени тяжести заболевания [7–9]. Гипергаммаглобулинемия и гиперплазия плазматических клеток, обнаружение ряда характерных антител, сенсibiliзирующее действие ультрафиолетовых лучей, дебют заболевания, совпадающий с периодом «физиологической алергизации» (пубертатный период, климакс и т.п.), свидетельствуют о большом значении алергической реактивности [5].

Некоторые изменения предопределены гормональным фоном. Представленные в литературе данные [1, 4–9] позволяют сделать вывод о том, что распределение пациентов по полу и возрасту, дебют заболевания и течение патологического процесса связаны с их гормональным профилем. Кроме того, хорошо известно отрицательное влияние беременности на течение КВ. При беременности иммунная система женщины настраивается еще более агрессивно на внешние раздражители. Так, у беременных повышается уровень антител к *Escherichia coli*, при этом формируется иммунорезистентность к плоду, который, согласно современным концепциям, рассматривается как аллотрансплантат [10, 11].

В последние годы прицельно изучаются андрогенрецепторы и эстрогенрецепторы кожи. В частности, установлено, что стимуляция синтеза коллагена обусловлена андрогенами [11].

С другой стороны, уровень IgM у женщин выше, чем у мужчин, при этом уровни IgG практически не различаются. Различия в содержании антител у женщин и мужчин объясняются более высоким уровнем Т-хелперных и меньшим содержанием Т-супрессорных клеток, т.е. более выраженной активацией В-иммунитета. Обнаружена более сильная реакция на трансплантаты, обуславливающая более сильную выраженность клеточно-опосредованной иммунной реакции на вирусные инфекции [10]. В связи со значительным распространением вирусных инфекций результаты существующих вирусологических методов исследования могут отражать особенности течения КВ, но не являются диагностическими.

К диагностическим следует отнести иммунофлюоресцентные тесты для выявления фиксированных иммунных комплексов или отдельно IgG, IgM и компонента в биоптатах непораженной кожи предплечья (базальная мембрана дермоэпидермального стыка) и почки (базальная мембрана клубочка).

Иммунный дефект проявляется многочисленными аутоиммунными феноменами, включая выработку антител к компонентам клеточного ядра (нуклеиновым кислотам [12], гистонам [4]). Следует отметить, что выявление антител к гистонам чаще ассоциируется с лекарственным волчаночным синдромом.

Обнаружение антинуклеарного фактора при многих заболеваниях с аутоиммунным патогенезом снижает диагностическую ценность этого метода. Абсолютное диагностическое значение имеют антитела к Sm-ядерному антигену, однако они обнаруживаются не более чем у 1/3 больных [4]. Выявление антител к ядерному антигену Ro/SS-A характерно для подострой кожной КВ, системной КВ (СКВ) у пожилых. Иммунофлюоресцентные тесты для выявления фиксированных иммунных комплексов в биоптатах кожи, почек положительны не более чем у 60% больных [5, 6].

Активность аутоиммунного процесса коррелирует с выраженностью гиперинтерферонемии [15], что предопределено персистенцией вирусной инфекции и сопровождается изменением уровня экспрессии поверхностных рецепторов лимфоцитов.

Показана целесообразность исследования компонента $\text{CH}_{50\%}$, снижение содержания которого коррелирует с активностью КВ, особенно волчаночного нефрита. О степени активности процесса позволяют судить различные антигеннеспецифические тесты для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), в частности, основанные на применении 3,5% полиэтиленгликоля (ПЭГ). Исследование ЦИК помогает оценить прогноз и эффективность проводимой терапии [5].

В некоторых случаях обнаруживают криопреципитины, ревматоидный фактор [6].

Представлены данные о наличии в крови больных КВ волчанских антикоагулянтов (группа специ-

фических антител). Люпусные антикоагулянты гетерогенны, но подразделяются в настоящее время на две большие группы антител: к специфическим факторам свертывания (факторы VIII, IX и XII); реагирующие с фосфолипидами, которые, как показано *in vitro*, вмешиваются в процесс коагуляции, повышая риск как венозных, так и артериальных тромбозов. При наличии антител первой группы повышается риск кровотечений, наблюдается выраженная тромбоцитопения [6].

С другой стороны, замедление высвобождения простагличина как главного ингибитора агрегации тромбоцитов предрасполагает к тромбозам, что, как полагают, ведет к внутриутробной смерти плода и спонтанным абортam у больных. Кроме того, наличие антител к фосфолипидам обусловлена и ложноположительная реакция Вассермана у 15–20% больных [6].

Антифосфолипидные антитела являются гетерогенной группой аутоантител с различной антигенной специфичностью. Известно, что серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома являются антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт. Показана связь высокого уровня IgG-антител к окисленным липопротеидам низкой плотности при СКВ [13].

С другой стороны, наличие в крови антифосфолипидных антител и анти-ДНК рассматривается как иммунологические нарушения диагностических критериев СКВ [14]. Уровень анти-ДНК в крови отражает степень активности СКВ. Кроме того, анти-ДНК при СКВ ассоциируется с гломерулонефритом, при СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом — с активностью заболевания без поражения почек.

Нами были обследованы 56 пациентов с хроническими формами КВ (И.В. Хамаганова, С.А. Лапина, 2004, неопубликованные данные). При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки выяснилось, что у 17 из 56 больных с различными формами КВ имеются признаки системности волчаночного процесса. Особый интерес представляли пациенты с дискоидной и глубокой формами КВ, когда важно своевременно установить наличие или отсутствие системности процесса. К моменту обследования люпус-пневмонит был установлен у 22% больных с системной формой заболевания. Клинические признаки поражения легких как частного проявления полисерозита были неспецифичны: периодические незначительные боли в области межреберных промежутков с обеих сторон, незначительное затруднение дыхания в состоянии покоя. Наиболее часто (у 12 из 17 больных) имело место сочетанное поражение плевры и перикарда.

Обилие разнообразных диагностических методов и возможности их интерпретации предопределили

интерес к разработке критериев диагностики КВ. Так, в 1970 г. АРА приступила к разработке критериев, отличающих СКВ от ревматоидного артрита. В настоящее время хорошо известны и используются в клинической практике с учетом частоты встречаемости наиболее специфичные: эритема в зоне «бабочки» — 57%; дискоидные очаги КВ — 18%; фотосенсибилизация — 43%; язвы в полости рта или носа — 27%; неэрозивный артрит — 86%; плеврит — 52% или перикардит — 18%; персистирующая протеинурия — 52% или цилиндры в моче — 36%; судороги или психозы — 12–13%; гемолитическая анемия или лейкопения или тромбоцитопения — 18, 46 и 21% соответственно; LE-клетки — 73% или ДНК-антитела — 67%; Sm-антитела — 31%; ложноположительный тест на сифилис — 15%, антинуклеарные антитела — 99% [6].

Современные диагностические критерии American College of Rheumatology (ACR) были разработаны в 1997 г. Они включают следующие признаки.

1. Сыпь на скулах: фиксированная эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению к носогубной зоне.

2. Дискоидная сыпь: эритематозные приподнимающиеся бляшки с прилипающими кожными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы.

3. Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате необычной реакции на солнечный свет.

4. Язвы в ротовой полости: изъязвление полости рта или носоглотки; обычно безболезненное.

5. Артрит: неэрозивный артрит, поражающий 2 или более периферических сустава, проявляющийся болезненностью, отеком и выпотом.

6. Серозит: плеврит (плевральные боли, или шум трения плевры, или наличие плеврального выпота) или перикардит (подтвержденный с помощью эхокардиографии или выслушиванием шума трения перикарда).

7. Поражение почек: персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут или цилиндрурия (эритроцитарная, гемоглобиновая, зернистая или смешанная).

8. Поражение ЦНС: судороги или психоз (в отсутствие приема лекарственных средств или метаболических нарушений).

9. Гематологические нарушения: гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или лейкопения $< 4000/\text{мм}^3$ (зарегистрированная 2 и более раза), или тромбоцитопения $< 100000/\text{мм}^3$ (в отсутствие приема лекарственных средств).

10. Иммунологические нарушения: анти ДНК или антиSm или аФЛ: увеличение уровня IgG или IgM (антитела к кардиолипину); положительный тест на волчаночный антикоагулянт при использовании стандартных методов; ложноположительная реакция Вассермана в течение как минимум 6 мес при

подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной адсорбции трепонемных антител.

11. АНФ: повышение титров АНФ (при отсутствии приема лекарственных средств, вызывающих волчаночноподобный синдром).

Диагноз СКВ устанавливают при обнаружении 4 или более из вышеперечисленных критериев [16].

Диагностические критерии, предложенные как НИИ ревматологии [6], так и ACR [16], используются в клинической практике прежде всего врачами-ревматологами. Определенные трудности могут возникнуть в диагностике интегументных форм КВ без признаков системного поражения. Клинические разновидности болезни, с которыми больные впервые обращаются к дерматологу, весьма трудны для диагностики. В этих случаях заболевание начинается исподволь, характеризуется стертым кожным синдромом, слабо выраженными общими симптомами, малоинформативными лабораторными тестами [17]. Например, клинические проявления могут быть ограничены только волчаночным хейлитом, без каких-либо гематологических или иммунологических изменений.

В то же время поражение кожи не является ни ведущим, ни обязательным симптомом КВ. Известны наблюдения, когда дерматолог недооценивал развитие общих симптомов, суставного синдрома, гематологических и иммунологических показателей [17]. Однако во многих случаях исподволь развивающейся болезни изменения кожи могут выступать в качестве первого симптома КВ и быть сравнительно мало выраженными и недостаточно типичными. Сочетание изменений кожи с суставным синдромом, повышением температуры тела, общим недомоганием, умеренной лейкопенией (даже при отсутствии изменений других лабораторных показателей) играет решающую роль при постановке диагноза. Другие, более характерные, признаки системности процесса выявляются позднее. Повышение температуры тела при медленно развивающихся формах заболевания отмечается довольно часто. При длительной и непрерывной или волнообразной лихорадке в сочетании с суставным синдромом даже недостаточно типичные изменения кожи должны рассматриваться как подозрительные на эритематоз [17].

Вышеперечисленные трудности в распознавании интегументных форм КВ могут приводить к диагностическим ошибкам.

Собственные наблюдения

Наблюдение №1.

Больная А., 38 лет, обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства с жалобами на появление красных пятен на лице. При первом обращении к дерматологу год назад в очагах поражения был обнаружен Demodex folliculorum. В течение года получает лечение по поводу розацеа: внутрь трихопол, наруж-

ные средства, содержащие метронидазол, серу с незначительным эффектом. В конце лета отметила распространение очагов поражения. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Терапевт по месту жительства патологических изменений со стороны внутренних органов не выявил. На коже спинки носа, щек имеются 3 очага эритемы округлой формы до 2 см в диаметре, на поверхности — участки фолликулярного гиперкератоза, в центре очагов — рубцовая атрофия. Инфильтрация очагов умеренно выражена. В периферической зоне имеются телеангиэктазии. Анализ периферической крови: без патологических изменений; LE-клетки не обнаружены. Титр анти-о-стрептолизина — ниже 200 мг%, титр антигалактуронидазы — отрицательный; С-реактивный белок — отрицательный. Антитела к ДНК не выявлены. Диагноз: дискоидная КВ.

В данном наблюдении дерматолог при первом обращении ошибочно трактовал возникновение эритематозных участков на лице как проявление розацеа. Ложная диагностика поддерживалась тем, что у пациентки был обнаружен *Demodex folliculorum*, выявляемый более чем у 60% больных розацеа. Вероятно, в начале развития заболевания такие кардинальные симптомы хронической КВ, как фолликулярный гиперкератоз, рубцовая атрофия были слабо выражены, а телеангиэктазии трактовались как проявление розацеа. Кроме того, отсутствовали какие-либо изменения лабораторных показателей, характерные для КВ. Незначительная эффективность терапии, ухудшение состояния после периода повышенной инсоляции, присутствие в клинической картине всех кардинальных симптомов хронической КВ (эритема, фолликулярный гиперкератоз) и дополнительных симптомов (инфильтрации и телеангиэктазии) позволили поставить диагноз дискоидной КВ.

Наблюдение №2.

Больная А., 29 лет, обратилась в кожно-венерологический диспансер по месту жительства с жалобами на появление красных пятен на лице, шее, предплечьях, голенях. В течение 8 лет наблюдается у дерматолога по поводу псориаза, в летнее время отмечает ухудшение состояния. Две недели назад после психоэмоционального стресса отметила распространение очагов поражения. По месту жительства были назначены внутримышечные инъекции глюконата кальция, внутрь — поливитаминотерапия, наружно — крем «Белосалик». Процесс продолжал распространяться. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Терапевт по месту жительства патологических изменений со стороны внутренних органов не выявил. На коже спинки носа, щек, ушных раковин, шеи имеются множественные очаги эритемы округлой формы 0,2–0,5 см в диаметре, с фолликулярным гиперкератозом, рубцовой атрофией на поверхности. Инфильтрация очагов умеренно выражена. На предплечьях и голенях — множественные ярко-розовые лентикулярные папулы с серебристо-белым шелушением на поверхности, феномены псориазической триа-

ды положительны. Анализ периферической крови: без патологических изменений; LE-клетки не обнаружены. Титр анти-О-стрептолизина — ниже 200 мЕ%, титр антигалактонидазы — отрицательный; С-реактивный белок — отрицательный. Антитела к ДНК не выявлены. Диагноз: подострая кожная КВ (диссеминированная КВ), вульгарный псориаз.

В представленном случае дерматолог ошибочно расценил первые признаки подострой кожной КВ (диссеминированной КВ) как проявления ранее диагностированного псориаза. Психоэмоциональный стресс в действительности может быть провоцирующим фактором как КВ, так и псориаза. Как и в предыдущем наблюдении, отсутствовали какие-либо изменения ла-

бораторных показателей, характерные для КВ. Однако отсутствие папулезных элементов, развитие эритемы, фолликулярного гиперкератоза, рубцовой атрофии в последующем позволило уточнить диагноз.

Заключение

Представленные данные литературы и собственные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что ошибки дерматолога в диагностике КВ могут быть связаны как с отсутствием достоверных лабораторных признаков, так и с недостаточно внимательным осмотром больных. Во всех случаях представляется целесообразным динамическое наблюдение и комплексное обследование пациентов даже при минимальных клинических проявлениях, подозрительных на КВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савина М.И., Кирзон С.С., Хамаганова И.В., Лапина С.А. Клинико-прогностическое значение характеристик лимфоцитов при хронических формах красной волчанки. Клин лаб диагн 2005;9:16.
2. Каламкарян А.А., Персина И.С., Забанова Е.В. Анализ морфологических исследований в диагностике заболеваний кожи (по материалам ЦКВИ). Вестн дерматол венерол 1986;(12):12–6.
3. Naylor B. Cytological aspects of pleural, peritoneal and pericardial fluids from patients with systemic lupus erythematosus. Cytopathology 1992;3:1–8.
4. Fritzler M.J., Tan E.M. Antibodies to histone in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. J Clin Invest 1978;62:560–7.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М., 1989.
6. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М., 1994.
7. Бутов Ю.С. Реакция иммунофлюоресценции в диагностике красной волчанки. Вестн дерматол венерол 1982;(7):30–6.
8. Бутов Ю.С., Головин С.Н., Снигирева Р.Я., Ширяева Н.В. Роль АКГГ, соматотропного гормона, кортизола и инсулина в патогенезе красной волчанки. Вестн дерматол венерол 1987;(3):6–10.
9. Бережной Ю.З. Криоглобулины и С-реактивный белок в сыворотке крови больных красной волчанкой. Вестн дерматол венерол 1965;39(4):27–30.
10. Druckmann X. Review: Female sex hormones, autoimmune disease and immune response. Gynecol Endocrinol 2001;15(suppl 6):69–76.
11. Grossman Ch.J., McCruden A.B., Stimson W.H. Bilateral communication between the endocrine and immune systems. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
12. Ahmed A.R., Wodkman S. ANA-negative systemic lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 1983;8:369–77.
13. Алекберова З.С., Забек Я., Войцеховска И. и соавт. Антифосфолипидные антитела при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме (первичном и вторичном). В кн.: Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции
- «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005, с.55–6.
14. Решетняк Т.М., Алекберова З.С., Александрова Е.Н., Сперанский А.И. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-ДНК) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в крови больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС). В кн.: Тезисы докладов 1-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». М., 2005, с.89–90.
15. Konstantinov K., Galabov A., Mastikova M. Interferon response to dipyrindamole in lupus erythematosus patients. Brit J Dermatol 1989;121(1):59–63.
16. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40:1725.
17. Шапошников О.К., Браиловский А.Я., Разнатовский И.М., Самцов В.И. Ошибки в дерматологии. Руководство для врачей. Л., 1987.

НОВОСТИ НАУКИ

Препараты для лечения болезни Паркинсона могут усилить патологическую тягу к азартным играм

Побочное действие лекарств, применяемых для снижения дрожания рук пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, проявляется в патологической тяге к азартной игре. Об этом сообщается в докладе, представленном Управлению контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA). В докладе приводятся результаты анализа неблагоприятных побочных эффектов

препаратов. «Если сопоставить эти данные с другими свидетельствами, можно сделать вывод, что здесь имеются причинно-следственные отношения», — говорит д-р П. Мурали Дорейсвами (P. Murali Doraiswamy), врач-психиатр Университета Дьюк (Duke University), написавший этот доклад в соавторстве с тремя учеными-экспертами FDA.

Самая сильная связь с азартными играми отмечена для препарата прамипексол. На этот препарат приходится 39 случаев (58%) из всех случаев усиления

патологической тяги к азартным играм после приема подобных препаратов, занесенных в базу данных FDA, в которой содержится свыше 2,5 млн сообщений о неблагоприятных побочных эффектах лекарственных препаратов начиная с 1968 г.

Пять других препаратов для лечения болезни Паркинсона также показали повышенный риск того же рода.

Последние результаты согласуются с более ранними наблюдениями и подтверждают сообщавшиеся факты, что препа-

Продолжение см. на стр. 76