**Шульц Евгений Игоревич. Применение СКТ-перфузии и МР-томографии (3 Тесла) в изучении**

**гемодинамики опухолей основания черепа: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.13 / Шульц Евгений Игоревич;[Место защиты: ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2017.- 132 с.**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Шульц Евгений Игоревич

**Применение СКТ-иерфузии и МР-томографии (3 Тесла) в изучении гемодинамики опухолей основания черепа**

14.01.13 -Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: акад. РАН, д.м.н., проф. Пронин Н.Н.

Научный консультант: д.м.н. Калинин П.Л.

Москва - 2017

Оглавление

Введение 4

[Глава 1. Современное состояние вопроса исследования кровотока головного мозга в норме и при патологических состояниях (литературный обзор) 15](#bookmark10)

1. Современное представление об изучении опухолей области основания

черепа 15

1. [Методы изучения кровоснабжения головного мозга (методы нейровизуализации) 17](#bookmark12)
2. [Прямая церебральная ангиография 17](#bookmark13)
3. [КТ-ангиография 18](#bookmark14)
4. [Реоэнцефалография и ультразвуковые методики 20](#bookmark15)
5. [МР-ангиография 21](#bookmark16)
6. [Радионуклидные методы 23](#bookmark17)
7. [МР-перфузия 25](#bookmark18)
8. [СКТ-перфузия 26](#bookmark19)
9. [Резюме 29](#bookmark20)

Глава 2. Общая характеристика клинических наблюдений и методика

исследования 31

1. Общая характеристика клинических наблюдений 31
2. [Характеристика методов исследования больных 39](#bookmark24)
3. [Магнитно-резонансная томография 39](#bookmark25)
4. [Компьютерная томография 43](#bookmark26)
5. [СКТ-перфузия 45](#bookmark27)
6. [Прямая церебральная ангиография 49](#bookmark28)
7. [Критерии оценки полученных данных 50](#bookmark29)

Глава 3. Особенности МРТ и КТ в диагностике опухолей основания

черепа 54

* 1. [Лучевые характеристики менингиом 54](#bookmark31)
  2. Лучевые характеристики неврином 57
  3. Лучевые характеристики хорд ом 61
  4. Лучевые характеристики аденом гипофиза 63
  5. Клинические примеры редких наблюдений 65

**Г лава 4.** Оценка гемодинамических свойств различных опухолей основания

черепа 74

1. Общая характеристика перфузионных исследований пациентов с

опухолями основания черепа 74

1. [Опухоли с наиболее высокими перфузионными показателями 76](#bookmark34)
2. [Опухоли с умеренно повышенными перфузионными показателями 86](#bookmark35)
3. [Опухоли с перфузионными показателями близкими к норме 88](#bookmark36)
4. [Опухоли с низкими перфузионными показателями 89](#bookmark37)
   1. Прямая церебральная ангиография и перфузионная КТ в изучении

кровоснабжения менингиом основания черепа 90

* 1. Сравнительный анализ источников кровоснабжения опухолей

основания черепа с применением МРА высокого разрешения и прямой

церебральной ангиографии 98

* 1. Дифференциальная диагностика опухолей основания черепа 100

**Заключение и обсуждение полученных результатов 103**

**Выводы 111**

**Практические рекомендации 112**

**Список сокращений 113**

**Список литературы 115**

**Введение Актуальность темы исследования**

По данным разных авторов опухоли основания черепа составляют 15—18% от всех новообразований головного мозга у взрослых и в 75% случаев приходятся на трудоспособный возраст (20-50 лет) [Кадашев Б. А., 2007]. Эти

новообразования представляют собой неоднородную группу заболеваний, требующих различного подхода к лечению - от радикального удаления до биопсии с последующим проведением комбинированного химио- и лучевого лечения. Хирургическое лечение таких пациентов является серьезной проблемой современной нейрохирургии, так как вовлечение в патологический процесс важнейших анатомических структур (в частности, сифонов внутренних сонных артерий, кавернозных синусов с проходящими в них черепно-мозговыми нервами) обуславливает трудности выбора хирургического доступа и сложность радикального удаления опухоли [Коновалов А.Н. и др., 2014; Черекаев В.А. и др., 2014; Шкарубо А.Н. и др., 2016].

Дифференциально-диагностический ряд новообразований, локализующихся в области основания черепа, достаточно вариабелен и включает в себя широкий спектр различных опухолевых и неопухолевых поражений, а стандартные методики МРТ и КТ даже с внутривенным контрастным усилением не всегда позволяют достоверно поставить тот или иной диагноз [Корниенко В.Н. и др., 2012; Kelly H.R. et al., 2016; Dickerson E. et al., 2017].

Основным недостатком методик ПЭТ и ОФЭКТ, хорошо зарекомендовавшими себя в изучении метаболической активности опухолей, является ограниченная доступность клинического использования, которая обусловлена малым количеством ПЭТ- и ОФЭКТ-центров, а также вариабельностью имеющихся радиофармацевтических препаратов, имеющих различную тропность к опухолям центральной нервной системы.

Метод СКТ-перфузии (ПКТ) сравнительно недавно используется в диагностике опухолей и позволяет получить дополнительную уникальную информацию о гемодинамических особенностях опухолевой и мозговой ткани, что существенно повышает специфичность предоперационной диагностики опухолей основания черепа. ПКТ обеспечивает линейную зависимость между плотностью ткани и концентрацией в ней контрастного вещества при отсутствии артефактов от костей, в отличие от перфузии МРТ, что делает ее более надежным методом в оценке гемодинамики (объемный кровоток в опухоли) и состояния гематоэнцефалического барьера (микроваскулярная проницаемость). В сравнении с МР-перфузией ПКТ демонстрирует высокую разрешающую способность, что также важно при оценке опухолей основания черепа.

Появление новых импульсных последовательностей МР-сканирования, в частности, время-пролетной МР-ангиографии высокого разрешения (3D TOF HR), позволило перейти на новый этап в оценке анатомии сосудов головного мозга. Данная неинвазивная методика, в основном осуществляемая на МРТ с напряженностью магнитного поля ЗТ, позволяет визуализировать мелкие артерии и их ответвления 2-го и 3-го порядка, что делает ее предпочтительной по сравнению с широко используемыми в настоящее время СКТ-ангиографией и прямой цифровой ангиографией.

**Степень изученности и разработанности темы**

Основанием для диссертации послужило крайне малое количество работ в литературе по исследованию гемодинамики опухолей основания черепа. В нашей стране данных о клинической эффективности КТ-перфузии и МР-ангиографии высокого разрешения в изучении поражений основания черепа не представлено.

Несмотря на значительное количество публикаций, где авторы исследовали возможности КТ-перфузии, преимущественное количество этих работ посвящено изучению ишемии мозга или степени анаплазии глиальных опухолей и оценке результатов их комбинированного лечения [A. Xyda et al., 2012; J. J. Sh. Shankar et al., 2017; T. P. Chi Yeung et al., 2015, M.A. Журавлева и др., 2015].

В настоящее время в зарубежной литературе опубликованы единичные работы по применению СКТ-перфузии в дифференциальной диагностике поражений области основания черепа, которые в основном базируются на анализе относительно небольших групп - в пределах 20-30 человек [С. Shuang et al., 2012; S. Grand et al., 2013; A. Razek et al., 2014; F. Granata et al., 2015], и практически нет публикаций, где бы сравнивались МР-ангиография высокого разрешения с прямой церебральной ангиографией в поиске питающих опухоль сосудов основания черепа [Н. Uetani et al., 2013].

В нашей стране данных о клинической эффективности КТ-перфузии по данной тематике не представлено, а описание применения МР-ангиографии высокого разрешения в поиске питающих опухоль сосудов удалось найти лишь в одной статье, которая посвящена изучению глиальных новообразований [А.Е. Быканов и др., 2015].

Описания применения комбинированной методики прямой церебральной ангиографии и артериальной ПКТ в мировой литературе нам найти не удалось (использовалась среда PubMed).

Таким образом, изучение возможностей перфузионной КТ (стандартной и артериальной) и МР-ангиографии высокого разрешения может внести новые данные как в решение проблем достоверной дифференциальной диагностики и определение подходов к лечению опухолей области основания черепа, так и в изучение неинвазивной визуализации питающих опухоль артерий.

Определить эффективность и информативность методов СКТ-перфузии и МР-ангиографии с высоким разрешением в первичной диагностике новообразований основания черепа.

**Задачи исследования**

Исходя из представленной цели, нами были сформулированы следующие задачи:

1. Определить группы опухолей с наиболее высокими и наиболее низкими гемодинамическими показателями методом перфузионной КТ.
2. Изучить возможность дифференциальной диагностики гистологических типов менингиом в зависимости от гемодинамических показателей.
3. Определить особенности кровоснабжения опухолей методами прямой церебральной ангиографии и МР-ангиографии высокого разрешения с последующим сопоставлением полученных данных.
4. Изучить нейрорадиологические критерии дифференциального диагноза между различными опухолями основания черепа на основании комплексного применения современных КТ и МРТ технологий.
5. Изучить роль комбинированного исследования ЦАГ и артериальной ПКТ в оценке кровоснабжения опухолей основания черепа.

Работа является первым обобщающим исследованием, посвященным изучению диагностических и дифференциально-диагностических возможностей СКТ-перфузии и МР-томографии (3 Тесла) в изучении гемодинамики опухолей у пациентов с поражением основания черепа и определению их места в алгоритме обследования таких пациентов.

Впервые на основании проведенного исследования с большой выборкой пациентов (409 человек) была доказана эффективность СКТ-перфузии (ПКТ) в предоперационной дифференциальной диагностике поражений основания черепа.

Впервые было произведено экспериментальное исследование с применением артериальной КТ-перфузии у пациентов с крупными менингиомами основания черепа, при котором были определены преимущества данной методики в сравнении со стандартной ПКТ в условиях хирургического стационара.

Проведена сравнительная оценка методов МР-ангиографии высокого разрешения (3 Тесла) и прямой церебральной ангиографии в изучении источников кровоснабжения опухолей основания черепа.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Разработка КТ-перфузии позволит повысить эффективность предоперационной диагностики опухолей основания черепа.
2. Разработка МР-ангиографии высокого разрешения позволит свести к минимуму использование инвазивной методики прямой церебральной ангиографии, сократить время предоперационной диагностики и пребывания пациента в хирургическом стационаре.
3. Улучшение планирования оперативного вмешательства и разработка индивидуального подхода к лечению таких пациентов в зависимости от гистологической природы опухоли.

**Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме. Всего проанализировано 165 источников, из них 44 - отечественных, 121 - зарубежных.

На втором этапе были обследованы 409 пациентов с различными поражениями области основания черепа, которые составили группу наблюдения. Обследование включало в себя выполнение MPT-исследования (Т1 до и после внутривенного контрастирования гадолиний-содержащими препаратами, Т2 и Т2- FLAIR последовательности, DWI) и перфузионной КТ на дооперационном этапе. У 22 пациентов МР-ангиография высокого разрешения была добавлена в стандартный протокол МРТ. Прямая церебральная ангиография (ЦАГ) проводилась 31 пациенту по стандартной методике с катетеризацией бедренной артерии по методу Сельдингера. В 9 случаях методика ЦАГ производилась в комбинации с артериальной ПКТ (аПКТ), когда после получения визуальной информации о состоянии сосудистой сети опухоли катетер устанавливался в восходящую дугу аорты и больного с соблюдением всех правил асептики переводили в расположенный по соседству кабинет СКТ.

На третьем этапе диссертационного исследования проводился анализ качественных и количественных данных проведенных исследований с последующей статистической обработкой полученных результатов.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Перфузионная КТ характеризуется высокой информативностью в дифференциальной диагностике различных поражений основания черепа на основе получения количественных показателей опухолевого кровотока.
2. Перфузионная КТ позволяет с высокой степенью достоверности оценивать гистологические варианты некоторых типов опухолей.
3. Время-пролетная МР-ангиография высокого разрешения (3 Тесла) позволяет оценивать кровоснабжающие опухоль сосуды крупного и мелкого калибра и сводит к минимуму использование инвазивной методики прямой церебральной ангиографии.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол диссертационного исследования на тему «Применение СКТ-перфузии и МР-томографии (3 Тесла) в изучении гемодинамики опухолей основания черепа» одобрен локальным этическим комитетом при ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 12/2016 от 16.12.2016 г.).

**Связь работы с научными программами, планами**

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (протокол № 14/16) от 16.12.2016 г.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно- исследовательскими программами ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по проблеме «Клинические, нейрорадиологические и морфологические корреляции в диагностике опухолей селлярной и околоселлярной области» (государственная регистрация № 01201156119), а также по проблеме «Диагностика и комплексное лечение первичных злокачественных опухолей, поражающих основание черепа» (государственная регистрация № 115061510092).

**Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоял в проведении исследования по всем разделам диссертации, формулировании цели и задач, определении объёма и методик исследований, сборе и анализе полученных результатов. Диссертантом лично были выполнены все виды исследований клинического материала. Вся статистическая обработка выполнена лично автором. Собранная информация систематизирована, последовательно проанализирована.

Степень достоверности полученных в ходе исследования результатов определяется значительным и репрезентативным объемом выборки

обследованных пациентов (п=409), применением современных методов лучевого обследования (перфузионная компьютерная томография и высокопольная МРТ), а также обработкой полученных данных современными методами математической статистики.

Теория построена на проверенных известных фактах, согласуется с современными представлениями и опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; использованы сравнения авторских данных с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

**Апробация результатов исследования**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России и отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 25 апреля 2017 года (протокол № 158).

Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях: VI международной научно-

практической конференции «Невский радиологический форум» (Санкт-

Петербург, 2013 г.), в рамках IV Московского международного

нейрохирургического форума RUENDO (Москва, 2013 г.), II съезде

национального общества нейрорадиологов (Москва, 2014 г.), на XX

международном симпозиуме «Symposium Neuroradiologicum» (Стамбул, Турция, 2014 г.), на научно-практической конференции НЕЙРОРАД-2015

"Нейрорадиологические биомаркеры в диагностике и прогнозировании заболеваний головного мозга" (Москва, 2015 г.), на конгрессе Российской ассоциации радиологов (Москва, 2015 г.), III съезде национального общества нейрорадиологов (Санкт-Петербург, 2016 г.), IX международной научно- практической конференции «Невский радиологический форум» (Санкт- Петербург, 2017 г.).

**Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «ННПЦН им. акад.

Н.Н. Бурденко» Минздрава России, в учебный процесс кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России на последипломном этапе обучения врачей по специальности «Рентгенология» и ООО “Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики” (образовательная лицензия № 038017 от 11 ноября 2016 года) на этапе дополнительного профессионального образования по специальности «Рентгенология».

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 4 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерстве образования и науки Российской Федерации, 7 работ - в виде тезисов докладов на конференциях и симпозиумах.

**Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 39 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель содержит 165 источников, из них 44 - отечественных, 121 - зарубежных.

**Практические рекомендации**

1. Для уточнения гистологической принадлежности опухолей основания черепа необходимо определить место происхождения новообразования: гипофиз, воронка гипофиза, гипоталамическая область, сосудистые структуры, черепно­мозговые нервы, костные структуры, оболочки мозга и др.
2. При интра-, экстракраниальном распространении следует установить

откуда происходит первичный рост: интра- или экстракраниальное

распространение со вторичной интракраниальной инвазией, а также определить степень вовлечения костных структур (экскавация, деструкция, гиперостоз) и наличие петрификатов в строме образования.

1. Целесообразно осуществлять время-пролетную МР-ангиографию 3D TOF высокого разрешения (3 Тесла) для уточнения степени вовлечения магистральных артерий головы в патологический процесс (окутывание, компрессия, смещение и т.д.), а также для выявления возможных источников кровоснабжения.
2. Для более точной дифференциальной диагностики рекомендуется включить в стандартный протокол обследования КТ- или МР-перфузию в целях определения гемодинамических параметров (повышение, снижение) и оценки степени васкуляризации опухоли.

**Список сокращений**

АГ - аденома гипофиза

АПКТ - артериальная перфузионная компьютерная томография

ВСА - внутренняя сонная артерия

ГБ - глиобластома

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДВИ - (DWI) - (diffusion weighted images) диффузионно-взвешенные изображения

ЗЧЯ - задняя черепная ямка

ИП - импульсная последовательность

КВ - контрастное вещество

КС - кавернозный синус

КТ - компьютерная томография

КФ - краниофарингиома

М - менингиома

МРА - магнитно-резонансная ангиография МРС - магнитно-резонансная сигнал МРТ - магнитно-резонансная томография

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПКТ - перфузионная компьютерная томография

ПЧЯ - передняя черепная ямка

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РФП - радиофармпрепарат

СКТ - спиральная компьютерная томография

СЧЯ - средняя черепная ямка

Т - Тесла

ТІ ВИ - МР-изображения, взвешенные по Т1 Т2 ВИ - МР-изображения, взвешенные по Т2 УЗИ - ультразвуковое исследование ХСО - хиазмально-селлярная область ЦАГ - прямая церебральная ангиография ЦНС - центральная нервная система ЧМН - черепно-мозговые нервы BF - (blood flow) скорость кровотока BV - (blood volume) объем кровотока

CBF - (cerebral blood flow) регионарная скорость церебрального кровотока CBV - (cerebral blood volume) регионарный объем церебрального кровотока DWI - (diffusion weighted images) диффузионно-взвешенные изображения FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery, частный случай ИИ IR с подавлением сигнала от свободного ликвора

МТТ - (mean transit time) среднее время транзита крови PS - (permeability surface) микроваскулярная проницаемость TOF MRA - (time of flight MR-angiography) - время-пролетная магнитно- резонансная ангиография

**Список литературы**

1. Абдульхамид, Бен-Шабан Уиис. Методы интервенционной нейрорадиологии в нейроонкологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.28 — нейрохирургия / Абдульхамид Унис Бен-Шабан. - СПБ., 2006. -16 с.
2. Быканов, А.Е. Время-пролетная магнитно-резонансная ангиография с высоким пространственным разрешением в визуализации лентикулостриарных артерий у пациентов с глиальными опухолями островковой доли мозга / А.Е. Быканов, Д.И. Пицхелаури, И.Н. Пронин [и др.] // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. -2015. — № 3. - С. 5-14.
3. Верещагин, Н.В. Компьютерная томография мозга / Н. В. Верещагин [и др.]. — Москва : Медицина, 1986. — 251 с.
4. Долгушин, М.Б. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга / М.Б. Долгушин, И.Н. Пронин, В.Н. Корниенко и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2008; - 19: 4 - С. 36-46.
5. Долгушин, М.Б. Метод КТ-перфузии в дифференциальной диагностике вторичного опухолевого поражения головного мозга / М.Б. Долгушин, И.Н. Пронин, JI.M. Фадеева и др.//Медицинская визуализация. - 2007. - №4,- С. 100-106.
6. Журавлева, М.А. Возможности перфузионной КТ в оценке эффективности комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.13 — Лучевая диагностика, лучевая терапия / Журавлева Мария Александровна. - СПб., 2015., - 182 с.
7. Журавлева, М.А. Возможности перфузионной КТ в выявлении и оценке случаев псевдопрогрессирования после комбинированного лечения супратенториальных глиом / М.А. Журавлева, Т.Н. Трофимова, А.С. Шершевер //

Лучевая диагностика и терапия. - 2015.-N З.-С. 15-23.

1. Иллюстрированный самоучитель по SPSS [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.hr-portal.ru/spss/index.php>.
2. Кадашев, Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. - М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. - 368 с.
3. Калинин, П.Л. Кавернозный синус. Современные представления о строении и хирургической доступности на примере результатов большой группы пациентов с аденомами гипофиза, перенесших эндоскопическое трансназальное транссфеноидальное удаление / П.Л. Калинин, М.А. Кутин, О.И. Шарипов, Д.В. Фомичев, Б.А. Кадашев, А.Н. Шкарубо, С.Н. Алексеев, Л.И. Астафьева, О.Ф. Тропинская, Е.И. Шульц [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2016,-№4.-С. 68-90.
4. Калинин, П.Л. Эндоскопическое транссфеноидальное удаление аденом гипофиза, врастающих в кавернозный синус / П.Л. Калинин, О.И. Шарипов, И.Н. Пронин, М.А. Кутин, Д.В. Фомичев, Б.А. Кадашев, А.Н. Шкарубо, С.Н. Алексеев, Л.И. Астафьева, О.Ф. Тропинская, Г.Ф. Добровольский, Е.И. Шульц [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. - Т. 80, № 4. - С. 63-74.
5. Коновалов, А.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике / А.Н. Коновалов, В.И. Корниенко. - Москва: Медицина, 1985. - 293 с.
6. Коновалов, А.Н. Нейрорентгенология детского возраста / А.Н. Коновалов,

В.Н. Корниенко, В.И. Озерова, И.Н. Пронин. - Москва: Антидор, 2001. - 425 с.

1. Коновалов, А.Н. Опыт хирургического лечения неврином тройничного нерва с одновременным распространением в среднюю и заднюю черепные ямки / А.Н. Коновалов, П.Л. Калинин, В.Н. Шиманский [и др.] // Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко. - 2014. - № 5. - С. 23-32.