JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition - 2019 - N 1

УДК: 616.831-005.1-089

МАССИВНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ (краткий обзор литературы)

САЛАХ М.М. СЕХВЕЙЛ, З.А. ГОНЧАРОВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия, e-mail:salahsehweil@yandex.ru

Аннотация. Распространённость ишемического инсульта в Российской Федерации составляет около 350 случаев на 100 тыс. населения в год. Особую форму представляет массивный ишемический инсульт - обширная зона ишемии головного мозга, возникающая в 50% и более территории кровоснабжения средней мозговой артерии. Развитие МИИ связано с окклюзией проксимального отдела СМА. Клиническая картина массивного ишемического инсульта характеризуется преобладанием общемозгового синдром над очаговой симптоматикой, при этом патогномоничным признаком МИИ является корковый парез взора - «больной смотрит на очаг». Главной особенностью массивного ишемического инсульта является возможность трансформации в злокачественный ишемический инсульт, характеризующийся развитием обширного отека полушария головного мозга, результатом которого является развитие дислокационного синдрома, в частности височно-тенториального вклинения, с нарушением витальных функций. Доказана неэффективность консервативного лечения при злокачественном ишемическом инсульте. Смертность при злокачественном течении массивного ишемического инсульта у неоперированных пациентов составляет 80%. Операцией выбора, позволяющей избежать фатальных осложнений массивного отека головного мозга, является декомпрессивная гемикраниэктомия. Операция заключается в выполнении резекции большого костного фрагмента в лобно-теменно-височно-затылочной области на стороне поражения, размерами не менее 12×12 см, с целью создания дополнительного резервного пространства. Однако, при выполнении данного хирургического пособия сохраняется высокая летальность (до 47%). Выжившие пациенты после выполнения декомпрессивной гемикраниэктомии характеризуются грубой инвалидизацией. Актуально является снижение процента смертности и улучшения функционального исхода пациентов со злокачественным ишемическим инсультом после операции.

Ключевые слова: массивный ишемический инсульт, злокачественный ишемический инсульт, декомпрессивная гемикраниэктомия.

MASSIVE ISCHEMIC STROKE (brief literature review)

SALAH M.M. SEHWEIL, Z.A. GONCHAROVA

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nachitsevanskij, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia, e-mail:salahsehweil@yandex.ru

Abstract. Incidence of ischemic stroke (IS) in the Russian Federation is about 350 cases per 100,000 inhabitants per year. A special form is massive ischemic stroke (MIS) with a vast ischemic zone in the brain, occurring in 50% or more of the blood supply area of the medial cerebral artery (MCA). Development of MIS is connected with occlusion of the proximal MCA. The MIS clinical pattern is characterized by prevalence of the general cerebral syndrome over the focal symptoms, the MIS pathognomic sign being cortical gaze palsy – the patient "looks at the focus". The principal feature of massive ischemic stroke consists of its ability to be transformed into malignant ischemic stroke with development of extensive edema in the hemisphere resulting in development of the dislocation syndrome, in particular uncal herniation, and disruption of the vital functions. It has been proven that conservative treatment of malignant ischemic stroke is non-effective. Mortality in malignant course of massive ischemic stroke in non-operated patients is 80%. The operation of choice, to avoid the fatal complications of massive cerebral edema, is decompressive hemicraniectomy. This operation consists of resection of a large bone fragment in the frontal-parietal-temporal-occipital zone on the affected side, with a size of not less than 12x12cm, to make room for additional reserve space. However, this surgical aid is associated with a high lethality rate (up to 47%). After decompressive hemicraniectomy, the patients have gross disabilities. It is important to reduce the mortality and improve the post-operative functional outcomes for patients with malignant ischemic stroke.

Key words: massive ischemic stroke, malignant ischemic stroke, decompressive hemicraniectomy.

BECTHИК HOBЫХ МЕДИЦИНСКИХ TEXHOЛОГИЙ, электронный журнал – 2019 – N 1 JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition – 2019 – N 1

Массивный ишемический инсульт (МИИ) — самая тяжелая форма инфаркта головного мозга, при которой вовлекается 50и более процентов зоны кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА) [3, 20]. Массивный ишемический инсульт встречается с частотой до 10% от всех случаев ишемического инсульта [3, 13]. По типу течения МИИ имеет два варианта: доброкачественный и злокачественный. Доброкачественный вариант МИИ протекает без развития массивного полушарного отека и развития дислокационного синдрома, клинически проявляется развитием выраженного очагового неврологического дефицита с последующим постепенным частичным регрессом. В отличие от доброкачественного варианта, злокачественный тип течения МИИ характеризуется развитием массивного полушарного отека головного мозга с последующим нарастанием дислокационного синдрома, в частности, височнотенториального вклинения и, как следствие, расстройством витальных функций [3]. При этом, злокачественный тип течения составляет до 58% МИИ [3, 13]. При злокачественном типе течения МИИ иногда затрагивается бассейн передней и задней мозговых артерий, что в свою очередь ухудшает течение заболевания и прогноз [1].

Патогенез массивного ишемического инсульта. Развитие МИИ связано с окклюзией проксимального отдела СМА. При этом, многие авторы подтверждают наличие различных врожденных сосудистых аномалий у данной категории пациентов: незамкнутый Виллизиев круга, гипоплазия венозных коллекторов, диссекция церебральных сосудов [12]. В результате, в зоне ишемии развивается внутриклеточный отек головного мозга. На начальном этапе развивается умеренное повышение внутричерепного давления, которое в дальнейшем становится выше резистентности окружающего мозгового вещества, что в свою очередь, ведет к развитию дислокационного синдрома. При этом отмечено, что полушарный отек головного мозга возникает не ранее, чем на 2-е сутки заболевания, то есть за время, в течение которого развивается каскад воспалительных реакций с участием провоспалительных цитокинов и иммунных клеток [4].

Клиническая картина МИИ. Кроме грубой очаговой неврологической симптоматики, при злокачественном варианте течения наблюдается развитие общемозгового синдрома, развивающегося в результате полушарного отека головного мозга и повышения внутричерепного давления, результатом которого является развитие дислокационного синдрома. В клинической картине при этом начинают превалировать проявления дислокационного синдрома в виде постепенного угнетения уровня сознания, нарушения витальных функций, появления анизокории, двустороннего патологического рефлекса Бабинского. Патогномоничным признаком МИИ является корковый парез взора — «больной смотрит на очаг» [3], встречается у 70% пациентов. Развитие дислокационного синдрома у 70-80% пациентов развивается в первые 48 часов от начала заболевания [11, 22].

Диагностика массивного ишемического инсульта. Основным методом диагностики согласно российским и зарубежным стандартам является компьютерная (КТ) либо магнитно-резонансная томография (МРТ). Возможность КТ в острейшем периоде инсульта до 8 часов ограничена. Для этого периода характерны следующие признаки - субарахноидальные щели на стороне ишемии не визуализируются, нечеткость границ лентикулярного ядра, отсутствие четкой границы серого и белого вещества, утратаребристого вида коры островка, повышение плотности пораженной артерии в результате ее тромбоза (синдром гиперденсивной артерии) [15, 19]. Многие авторы рассматривают уплотнение ствола СМА в острейшем периоде ишемического инсульта как фактор высокого риска МИИ [14, 17, 18, 23]. Данные МРТ головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта выявляют сужение субарахноидальных щелей в режиме T1 – взвешенного изображения и отсутствие нормальной пустоты потока от артериального ствола большого диаметра. Однако, эти признаки не являются достоверными для подтверждения злокачественного течения ишемического инсульта и важное значение в связи с этим имеет исследование в динамике. Лишь через 8 часов от момента появления первых симптомов заболевания на нативных компьютерных термограммах можно определить зону инфаркта, границы которой визуализируются к концу первых суток. При злокачественном варианте МИИ на фоне прогрессирующего полушарного отека головного мозга появляются клинические проявления, обусловленные повышением внутричерепного давления вследствие масс-эффекта пораженного полушария: деформация желудочковой системы, дислокация срединных структур головного мозга, деформация охватывающей цистерны.

Информативным методом диагностики МИИ в настоящее время является КТ-перфузия, позволяющая оценить мозговой кровоток на капиллярном уровне. В основе методики лежит количественное измерение мозгового кровотока путем оценки изменения рентгеновской плотности мозговой ткани во время транзита внутривенного введения контрастного вещества [5]. При этом определяются основные параметры перфузии: скорость церебрального кровотока – cerebral blood flow (CBF) (в мл/100 г/мин, норма 50 -55мл/100г/мин) – скорость прохождения определённого объема крови через определенный объем мозговой ткани за минуту. Объем церебрального кровотока – cerebral blood volume (CBV) – общий объем крови в определённом участке мозговой ткани (в мл/100г, норма 2-4 мл/100 г). Среднее время транзита контрастированной крови – mean transit time (МТТ)— среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу определенного участка мозговой ткани, измеряется в секундах (норма не более 6 секунд), МТТ=(CBF/CBV). Удлинение МТТ говорить об клинически значимом перфузионном дефици-

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition - 2019 - N 1

те. При нарушении кровоснабжения головного мозга соотношение параметров перфузии изменяются в течение первых 30 минут [3]. При этом незначительное снижение перфузионного давления головного мозга приводит к компенсаторному расширению церебральных артериол и снижению сосудистого сопротивления на фоне нормальной скорости церебрального кровотока. Однако, среднее время транзита «МТТ» крови и объем церебрального кровотока «СВV» повышены. При умеренном снижении церебрального перфузионного давления расширение сосудов обеспечивает необходимый объем мозгового кровотока на пределе компенсаторных возможностей, что сопровождается дальнейшим удлинением среднего времени транзита контрастированной крови и увеличением объема церебрального кровотока. При дальнейшем снижении церебрального перфузионного давления нарушаются механизмы ауторегуляции вплоть до их прекращения. Расширение церебральных сосудов не в состоянии обеспечить необходимуюперфузию, что приводит к снижению скорости церебрального кровотока и объема церебрального кровотока. Необратимые нарушения метаболизма мозговой ткани наступают при значениях СВF ниже 10 -15 мл/100 г.

Лабораторная диагностика. При ишемическом инсульте в плазме крови фиксируют повышение маркеров повреждения эндотелиоцитов и их базальной мембраны, факторов оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, специфических пептидов нейронов и глиальных клеток. Данные литературы по ранним лабораторным перидикторам течения ИИ немногочисленны. Так, например, при МИИ отмечена прямая корреляция скорости нарастания концентрации специфического нейропептида S100b в сыворотке крови со скоростью смещения срединных структур и при уровне ≥0,015 мкг/л/ч указывает на возможность развития злокачественного типа течения ИИ с чувствительностью 76,9% и специфичностью 72,4% [9].

Лечение МИИ. Консервативная терапия стандартна и включает улучшение перфузии головного мозга, нейропротекторную, репаративную терапию, профилактику внечерепных осложнений.

При злокачественном течении МИИ единственным эффективным методом лечения является декомпрессивная гемикраниэктомия [6,10,2,20]. Операция направлена на устранение компремирующего влияния отечного головного мозга и предотвращение транстенториального вклинения. Однако, несмотря на выполнение широкой декомпрессивной гемикраниэктомии, процент летальности пациентов со злокачественным ишемическим инсультом сохраняется высоким до 47% [8, 16, 21]. Другие авторы [3, 7] приводят анализ медицинской документации 10 пациентов с МИИ, у 8 из которых имел место злокачественный тип течения. При этом, 9 человек погибли в течение недели, 5 из них от дислокационного синдрома, двое – вследствие развития ТЭЛА, один – от полиорганной недостаточности.

Заключение. Массивный ишемический инсульт имеет два типа течения: благоприятный и злокачественный варианты. Несмотря на выполнение декомпрессивной гемикраниэктомии, при злокачественном ишемическом инсульте сохраняется высокий процент летальности (до 30% у оперированных пациентов и до 80% при отсутствии оперативного лечения). Актуальным является изучение механизмов развития отека полушария головного мозга при МИИ, усовершенствование методик ранней клинической и лабораторной диагностики, оперативной тактики с целью улучшения прогноза для данной категории пациентов.

Конфликт интересов в представленной статье отсутствует

Литература

- 1. Данилова В.И., Хасанова Д.Р. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечение и профилактика: метод. Рекомендации / Под. ред. Данилова В.И., Хасанова Д.Р. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 248 с.
- 2. Ким А.В., Антонов Г.И., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С., Миклашевич Э.Р., Мельничук С.В., Гладышев С.Ю., Курносенко В.Ю. Нейрохирургия. 2014. №1. С. 126–131.
- 3. Крылов В.В., Никитин А.С., Дашьян В.Г., Буров С.А., Петриков С.С., Асратян С.А. Хирургия массивного ишемического инсульта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.136 с.
- 4. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии // Нейрохирургия. 2006. №2. С. 6–12.
- 5. Сергеев Д.В. Перфузионная компьютерная томография в диагностике острого ишемического инсульта // РМЖ. 2008. №26. С. 1758.
- 6. Никитин А.С., Буров С.А., Петриков С.С., Асратян С.А., Завалишин Е.Е., Крылов В.В. Декомпрессивная краниотомия у больных со злокачественным течением массивного ишемического инсульта // Нейрохирургия. 2014. №3. С. 23–29.
- 7. Никитин А.С., Петриков С.С., Буров С.А., Асратян С.А. Мониторинг внутричерепного давления у больных с массивным ишемическим инсультом // Анестезия у взрослых. 2015. №3. С. 39–43.

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition - 2019 - N 1

- 8. Полищук Н.Е., Корюненко Г.В., Каминский А.А., Гончарук О.М. Декомпрессивная гемикраниэктомия в лечении острой церебральной ишемии, осложненной дислокационным синдромом // Украинский нейрохирургический журнал. 2003. № 1. С. 44–47.
- 9. Шайтанова Т.Ю., Саскин В.А., Недашковский Э.В. Нейропептид S100b: диагностика злокачественного течения инфаркта мозга // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т.12, № 3. С. 48–55.
- 10. Яриков А.В., Лавренюк А.Н., Балябин А.В. Декомпрессивная трепанация черепа в лечении злокачественного ишемического инсульта полушарий головного мозга (обзор) // СТМ J. 2015. Т.8, №3. С. 151–163.
- 11. Barber P., Demchuk A., Zhang J. Computed tomographic parameters predicting fatal outcome in large middle cerebral artery infarction // Cerebrovasc. Dis. 2003. Vol. 16, №3. P. 230–235.
- 12. Jaramillo A., Gyngora–Rivera F. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions. A post-mortem analysis // Neurology. 2006. Vol. 30. P. 1076–1082.
- 13. Gauttschi O.P., Cadosch D., Stienen M.N., Steiner L.A., Schaller K. Decompressive carniectomy in acute stroke the different perspective // Anasthesiol Intensivemd Notfallmed Schmerzther. 2012. Vol. 47, № 1. P. 8–13.
- 14. Kim M., Kang S., Kim M., Lee W. Plasma biomarkers in the diagnosis of Acute Ischemic Stoke // Annals of Clinical & Laboratory Science. 2010. Vol. 40, №4. P. 336–41.
- 15. Leys D. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke // Stoke . 1992. Vol. 23, №3. P. 317v–324.
- 16. Mayer S.A. Hemicraniectomy. A second Chance on life for patients with space-occupying MCA infarction // Stroke. 2007. Vol. 38. P. 2410–2412.
- 17. Mullins M. The hyperdense cerebral artery sign on head CT scan // Semin Ultrasound CT MR. 2005. Vol. 26. № 6. P. 394–403.
- 18. Puetz V., Dzialowski I., Hill M.D. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stoke: the clot burden score // Int. J. Stroke. 2008. Vol. 3. P. 230–236.
- 19. Riedel C. Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice nonenhanced computed tomography reconstructions // Stroke. 2010. Vol. 41, №8. P. 1659–1664.
- 20. Sven Kurten, Christopher Munoz, KerimBeseoglu, Igor Fisher, Jason Perrin. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction including pateints with additional involvement of the anterior and/or posterior cerebral artery territory outcome analysis and definition of prognostic factors // Acta Neurochir. 2018. Vol. 160. P. 83–89.
- 21. Walz B., Zimmemrmann C., Bottger S. Prognosis of pateints after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction // J. Neurol. 2002. Vol. 249. P. 1183–1190.
- 22. Qureshi A.L., Suarez J.I., Yahia A.M., Mohammad Y., Uzun G., Suri M.F., Zaidat O.O., Ayata C., Ali Z., Wityk R.J. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review // Crit Care med. 2003. Vol. 31, №1. P. 272–277.
- 23. Zorzon M., Masu G., Pozzi-Mucelli F., Biasutti E. Increased density in the middle cerebral artery by nonenhanced computed tomography. Prognostic value in acute cerebral infarction // Eur Neurol. 1993. Vol. 33, №3. P. 256–259.

References

- 1. Danilova VI, Hasanova DR. Insul't. Sovremennye podhody diagnostiki, lechenie i profilaktika: metod. Rekomendacii [Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention: method. Recommendations]. Pod. red. Danilova VI, Hasanova DR. Moscow: GEHOTAR-Media; 2014. Russian.
- 2. Kim AV, Antonov GI, Lazarev VA, Dzhindzhihadze RS, Miklashevich EHR, Mel'nichuk SV, Gladyshev SYU, Kurnosenko VYU. Nejrohirurgiya. 2014;1:126-31. Russian.
- 3. Krylov VV, Nikitin AS, Dash'yan VG, Burov SA, Petrikov SS, Asratyan SA. Hirurgiya massivnogo ishemicheskogo insul'ta [surgery of massive ischemic stroke]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2016. Russian.
- 4. Lebedev VV. Gematoehncefalicheskij bar'er v prakticheskoj nejrohirurgii [the blood-Brain barrier in the practice of neurosurgery]. Nejrohirurgiya. 2006;2:6-12. Russian.
- 5. Sergeev DV. Perfuzionnaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike ostrogo ishemicheskogo insul'ta [Perfusion computed tomography in the diagnosis of acute ischemic stroke]. RMZH. 2008;26:1758. Russian.
- 6. Nikitin AS, Burov SA, Petrikov SS, Asratyan SA, Zavalishin EE, Krylov VV. Dekom-pressivnaya kraniotomiya u bol'nyh so zlokachestvennym techeniem massivnogo ishemicheskogo insul'-ta [decom-pressure craniotomy in patients with malignant course of massive ischemic insulin]. Nejrohirurgiya. 2014;3:23-9. Russian.
- 7. Nikitin AS, Petrikov SS, Burov SA, Asratyan SA. Monitoring vnutricherepnogo davleniya u bol'nyh s massivnym ishemicheskim insul'tom [monitoring of intracranial pressure in patients with massive ischemic stroke]. Anesteziya u vzroslyh. 2015;3:39-43. Russian.
- 8. Polishchuk NE, Koryunenko GV, Kaminskij AA, Goncharuk OM. Dekompressivnaya gemikraniehktomiya v lechenii ostroj cerebral'noj ishemii, oslozhnennoj dislokacionnym sindromom [Decompressive hemi-

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition - 2019 - N 1

craniectomy in the treatment of acute cerebral ischemia, complicated with dislocation syndrome]. Ukrainskij nejrohirurgicheskij zhurnal. 2003;1:44-7. Russian.

- 9. SHajtanova TYU, Saskin VA, Nedashkovskij EHV Nejropeptid S100b: diagnostika zlokachestvennogo techeniya infarkta mozga [Neuropeptide S100b: diagnosis of a malignant course of infarction of the brain]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2015;12(3):48-55. Russian.
- 10. YArikov AV, Lavrenyuk AN, Balyabin AV. Dekompressivnaya trepanaciya cherepa v lechenii zloka-chestvennogo ishemicheskogo insul'ta polusharij golovnogo mozga (obzor) [Decompressive craniotomy in the treatment of malignant ischemic stroke of the cerebral hemispheres (review)]. STM J. 2015;8(3):151-63. Russian.
- 11. Barber P, Demchuk A, Zhang J. Computed tomographic parameters predicting fatal outcome in large middle cerebral artery infarction. Cerebrovasc. Dis. 2003;16(3):230-5.
- 12. Jaramillo A, Gyngora–Rivera F. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions. A post-mortem analysis. Neurology. 2006;30:1076-82.
- 13. Gauttschi OP, Cadosch D, Stienen MN, Steiner LA, Schaller K. Decompressive carniectomy in acute stroke the different perspective. Anasthesiol Intensivemd Notfallmed Schmerzther. 2012;47(1):8-13.
- 14. Kim M, Kang S, Kim M, Lee W. Plasma biomarkers in the diagnosis of Acute Ischemic Stoke. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2010;40(4):336-41.
- 15. Leys D. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. Stoke . 1992;23(3):317v-24.
- 16. Mayer SA. Hemicraniectomy. A second Chance on life for patients with space-occupying MCA infarction. Stroke. 2007;38:2410-2.
- 17. Mullins M. The hyperdense cerebral artery sign on head CT scan. Semin Ultrasound CT MR. 2005:26(6):394-403.
- 18. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stoke: the clot burden score. Int. J. Stroke. 2008;3:230-6.
- 19. Riedel C. Assessment of thrombus in acute middle cerebral artery occlusion using thin-slice nonenhanced computed tomography reconstructions. Stroke. 2010;41(8):1659-64.
- 20. Sven Kurten, Christopher Munoz, KerimBeseoglu, Igor Fisher, Jason Perrin. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction including pateints with additional involvement of the anterior and/or posterior cerebral artery territory outcome analysis and definition of prognostic factors. Acta Neurochir. 2018;160:83-9.
- 21. Walz B, Zimmemrmann C, Bottger S. Prognosis of pateints after hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. J. Neurol. 2002;249:1183-90.
- 22. Qureshi AL, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. Crit Care med. 2003;31(1):272-7.
- 23. Zorzon M, Masu G, Pozzi-Mucelli F, Biasutti E. Increased density in the middle cerebral artery by nonenhanced computed tomography. Prognostic value in acute cerebral infarction. Eur Neurol. 1993;33(3):256-9.

Библиографическая ссылка:

Салах Сехвейл М.М., Гончарова З.А. Массивный ишемический инсульт (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №1. Публикация 1-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-7.pdf (дата обращения: 21.01.2019). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/e2019-1.pdf