

## Обзоры

ЧЕРНЫШЕВ О. Б.<sup>1</sup>, ШАТИЛЬ М. А.<sup>1</sup>,  
ПЕТРОВ А. В.<sup>2</sup>, СИМБИРЦЕВ А. С.<sup>2</sup>,  
СЕРЕБРЯНАЯ Н. Б.<sup>2</sup>, БУБНОВА Н. А.<sup>1</sup>

### Роль лимфовенозной микроциркуляции в развитии рожистого воспаления

<sup>1</sup>СПб ГУЗ Больница Св. Великомученика Георгия, гнойно-септическое отделение

<sup>2</sup>ФГУП «ГосНИИ Особо Чистых Биопрепаратов» ФМБА России  
e-mail: Holger\_tch@mail.ru

#### Реферат

Рассматриваются современные мировые воззрения на проблему нарушения микроциркуляции при хронической лимфовенозной недостаточности и ее роль в развитии рожистого воспаления. Подробно представлены современные данные о вирулентности возбудителя рожистого воспаления – стрептококке группы А.

**Ключевые слова:** рожистое воспаление, хроническая лимфовенозная недостаточность, микроциркуляция, *streptococcus pyogenes*, GAS.

Chernyshev O. B.<sup>1</sup>, SHATIL M. A.<sup>1</sup>, Petrov A. V.<sup>2</sup>,  
Simbirtsev A. S.<sup>2</sup>, Serebrania N. B.<sup>2</sup>, Bubnova N. A.<sup>1</sup>

### Role of the lymphovenous microcirculation in erysipelas development

<sup>1</sup>City Hospital of St. George, Department of Surgical Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia  
e-mail: Holger\_tch@mail.ru

#### Abstract

The modern views of microcirculation disturbance at chronic lymphovenous insufficiency and its role in erysipelas are observed. There is detailed modern information on virulence of group A streptococcus.

**Keywords:** erysipelas, chronic lymphovenous insufficiency, microcirculation, *streptococcus pyogenes*, GAS.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что с середины 80-х годов стал отмечаться неуклонный рост заболеваний, связанных инфекцией стрептококками группы А (тонзиллит, ревмокардит, ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, стрептодермия, рожистое воспаление, флегмоны, некротизирующий фасциит). Ежегодно выявляется около 1,8 млн новых случаев заболеваний, связанных со стрептококковой инфекцией, причем летальность при них составляет более 500 тысяч в год [33]. В связи с этим ВОЗ провозгласила необходимость сконцентрировать усилия по борьбе со стрептококковой инфекцией и обозначила эту задачу как одну из насущных и приоритетных проблем мирового здравоохранения [33].

Рожистое воспаление (РВ) является инфекционным заболеванием, характеризующимся острым очаговым серозным или серозно-геморрагическим воспалением кожи и слизистых оболочек, лихорадкой и интоксикацией. Известно, что этиологическим агентом при развитии РВ служит *Streptococcus pyogenes*, который относится к бета-гемолитическим стреп-

тококкам группы А по классификации Ленсфильда [31]. Следует отметить, что на сегодняшний день выделяют более 90 серотипов бета-гемолитического стрептококка группы А. Возбудителями РВ также могут быть стрептококки В-, С- и G-групп [17, 23, 27, 32, 34]. Вероятно, микробиологическое различие стрептококков имеет значение для клинической картины рожистого воспаления, однако на сегодняшний день такими данными мы не располагаем [4, 30, 32]. Кожа и слизистые оболочки являются естественным резервуаром данного микроорганизма. Единственным источником инфекции служат больные или носители [16, 23].

К развитию РВ предрасполагают ряд системных и локальных факторов, связанных с наличием вторичной иммунной недостаточности, нарушением микроциркуляции и сниженной резистентностью кожных покровов, которые развиваются при длительном течении таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, алкоголизм, ВИЧ-инфекция, лимфо-пролиферативные заболевания, нефротический синдром, декомпенсированные формы заболевания

сердца и сосудов. Кроме того, нарушения микроциркуляции развиваются при проведении лучевой терапии, заместительной терапии глюкокортикоидами, при длительном приеме НПВС. К локальным факторам риска развития РВ относят хроническую лимфовенозную недостаточность (ХЛВН), наличие ран, вакцинальных папул, укусы насекомых, микоз стоп, операции на венах, лимфатических сосудах [9, 10, 15, 22, 26, 34].

Несмотря на большое разнообразие факторов риска развития РВ, большинство исследователей признают, что наиболее значимым фактором является нарушение лимфовенозного русла. По нашим наблюдениям РВ часто возникало у пациентов с признаками хронической венозной недостаточности С2-С6 (по классификации CEAP) и лимфатической недостаточности [15]. Также частым фоном при развитии РВ были микозы стоп, ожирение и сахарный диабет. По данным К. G. Björn (1999) и P. Del Giudice et al. (2006), у пациентов, перенесших РВ и не имеющих каких-либо предрасполагающих факторов, источник инфекции определен как стрептококки, колонизирующие анальный канал или влагалище [18, 25].

В патогенезе развития стрептококковой инфекции важную роль играют факторы адгезии и вирулентности: капсула, элементы клеточной стенки и секретируемые факторы, которые обеспечивают устойчивость к фагоцитозу, способность к адгезии и продвижению в ткани организма человека [16, 23].

Входными воротами для стрептококка является кожный покров и (или) слизистые [16, 23]. Важным условием для развития колонизации стрептококков является сильный механизм адгезии, без которого стрептококки будут удалены с поверхности эпителия. Специфические механизмы адгезии позволяют стрептококкам вступать в соперничество с резидентной нормальной флорой кожи и слизистых и, возможно, обеспечивают продвижение стрептококка через кожный покров и слизистые, вовлужающие мягкие ткани [23]. По данным D. Nasty и H. Courtney (1996), у стрептококка выделено около 12 факторов адгезии: М-белок, липотейхоевая кислота, белок F/Sfb, 29-кДа-белоксвязывающий фибронектин, глицероальдегид-3-фосфат-дегидрогеназа, 70-кДа-белоксвязывающий галактозу, белоксвязывающий витронектин, белоксвязывающий коллаген, сывороточный opacity-фактор, 54-кДа-белоксвязывающий фибронектин (FBP54) и гиалуроновая капсула [29]. Капсула стрептококка состоит из гиалуроновой кислоты, которая идентична гиалуроновой кислоте, входящей в состав основного вещества соединительной ткани человека. Благодаря этому сходству капсула выполняет свои функции — повышает адгезивные свойства и устойчивость микроорганизма к фагоцитозу. Липотейхоевая кислота входит в состав клеточной стенки стрептококка, обеспечивает адгезию с фибронектином и эпителием. М-белок обеспечивает связь с кератиноцитами. В частности, М-белок связывается с рецептором мембраны кератиноцита (CD-46). К другим стрептококковым адгезинам, которые связывают фибронектин, относятся F(Sfb)-белок, FBP54 и сывороточный opacity-фактор. F-белок свя-

зывается с дермой и клетками Лангерганса. Роль белка F до конца не ясна, но определенно данный белок является адгезином и обеспечивает интернализацию стрептококка в нефагоцитирующие клетки.

Интересен тот факт, что группа фибронектинсвязывающих белков поддерживает рост стрептококка в анаэробных условиях. На сегодняшний день принято считать, что адгезия стрептококка происходит в 2 этапа. Липотейхоевая кислота как медиатор адгезии реализует первый этап. На втором этапе в адгезию вовлекается множество факторов, но основными являются М-белок, FBP54, F(Sfb) белок, opacity-фактор. Необходимо помнить, что участие тех или иных адгезинов зависит от места локализации стрептококка (глотка, кожа), так как от этого зависит наличие/отсутствие клеточных рецепторов, с которыми взаимодействуют адгезины. Следует отметить, что наличие рецепторов на клетках зависит от присутствия провоспалительных цитокинов, которые влияют на процесс адгезии [16, 23].

В последнее десятилетие многими исследователями отмечено и подтверждено, что стрептококки группы А могут не только прикрепляться к эпителию, но и активно проникать внутрь эпителиальной клетки. Причем данный способ жизнедеятельности стрептококка встречается намного чаще, чем у классических внутриклеточных микроорганизмов (например, *Listeria*, *Salmonella*). Механизм внутриклеточной инвазии осуществляется при помощи М-белка, фибронектинсвязывающих белков (белок F/Sfb). Фибронектин и высокоаффинные фибронектин связывающие белки запускают процесс инвазии при взаимодействии с альфа-5-бета-1-интегрином эпителия. Кроме того, установлено, что стрептококк может инвазировать эпителий и при помощи других механизмов. Необходимость внутриклеточного персистирования стрептококком не совсем ясна. Скорее всего, для стрептококка это один из защитных механизмов, который позволяет избежать контроля иммунной системы.

В других исследованиях внутриклеточная интернализация стрептококка рассматривается как возможность дальнейшей инвазии глубоких слоев мягких тканей. Установлено, что стрептококк может персистировать не только в эпителии, но в клетках иммунной системы — в макрофагах [21]. Таким образом, внутриклеточная инвазия стрептококка в организме играет очень важную роль в патогенезе стрептококковой инфекции и позволяет по-новому рассматривать некоторые вопросы патогенеза заболеваний и, соответственно, лечения [23].

Для стрептококков характерна антифагоцитарная защита. Антифагоцитарная защита реализуется за счет нескольких механизмов: связывание М-белка и фактора Н, в результате происходит ингибирование системы комплемента, взаимодействие М-белка и фибриногена, что также позволяет избежать активности комплемента. Повторимся: само строение капсулы стрептококка идентично гиалуроновой кислоте, которая входит в состав соединительной ткани человека, что повышает устойчивость микроорганизма. С5а-пептидаза представляет собой фермент,

расщепляющий C5a-комplement, который является важнейшим опсоином. Благодаря разносторонним механизмам антифагоцитарной защиты обеспечивается жизнедеятельность и активность стрептококков [16, 23].

Состояние лимфомикроциркуляции играет огромную роль в поддержании гомеостаза на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях функционирования организма. Лимфатическая система выполняет ряд важнейших функций: дренирование интерстиция, транспортировка крупнодисперсных белков, обеспечение иммунного надзора за счет обмена иммунокомпетентных клеток, доставки антигенов, к лимфоузлам, барьерная функция в отношении развития инфекции [10]. Многие исследователи отмечают, что РВ возникает на фоне уже имеющихся нарушений лимфооттока или скрытой патологии лимфатической системы, в частности, гипоплазии лимфатических сосудов. После перенесенного РВ ранее незначительные нарушения лимфооттока быстро прогрессируют. Особенно часто данная ситуация наблюдается после геморрагических форм заболевания, так как поражение капиллярного звена и лимфатического русла в этой ситуации более выражено [1, 2, 3, 10, 20, 24, 35].

Появление симптомов хронической венозной недостаточности (ХВН) говорит о венозной гипертензии в системе нижней полой вены [5, 13, 28], что, в свою очередь, оказывает непосредственное влияние на состояние лимфоколлекторов [10]. На основании морфологических исследований установлено, что на фоне венозной гипертензии архитектура капиллярной сети подвергается значительным изменениям. Доказано, что лимфатический дренаж у больных варикозной болезнью при трофических язвах и без них ниже нормы [11]. Степень недостаточности микроциркуляции зависит от тяжести течения заболевания. Установлено, что при 1–2 стадии ХВН (по классификации CEAP) характерна застойная форма нарушения микроциркуляции, при ХВН 3 стадии застойная форма переходит в спастикоатоническую, а при ХВН 4–5–6 стадиях спастикоатоническая форма переходит в наиболее тяжелую — стазическую форму. Нарушение лимфатической системы развивается одновременно с тромбозом глубоких вен, способствуя возникновению отека на ранней стадии посттромботической болезни [14]. Вместе с тем установлено [10], что в 25 % случаев острые венозные тромбозы с последующим развитием посттромботической болезни возникают на фоне гипоплазии лимфатических сосудов. Нарушение лимфодинамики врожденного или приобретенного характера приводит к потере нормальной транспортной способности лимфатических сосудов и снижению лимфатического дренажа тканей. В финале происходящих нарушений развивается резко выраженный фиброз кожи, подкожной клетчатки и фасции [3, 10, 14, 28]. Анатомические изменения приводят не только к нарушению строения капиллярного русла, но и уменьшению количества функционирующих капилляров — увеличивается сброс кровотока по артериовенозным шунтам, что еще

больше способствует развитию отека на тканевом уровне. Возникает «перегрузка» лимфокапилляров (дилатация лимфососудов, извитость, происходит разрушение клапанного аппарата лимфангионов) и прогрессирует тканевая гипоксия [19]. Гипоксия тканей и недостаток питательных веществ приводят к нарушению метаболизма эндотелия, в результате чего синтезируются различные медиаторы воспаления. Происходит активация лейкоцитов и эндотелия (происходит повышение синтеза молекул клеточной адгезии (ICAM-1) и молекул адгезии к клеточной стенке (VCAM)).

В ходе взаимодействия Р- и Е-селектинов эндотелия с L-селектином лейкоцитов происходит адгезивный контакт и лейкоциты мигрируют в паравазальное пространство. В паравазальном пространстве активированные лейкоциты (а точнее, нейтрофилы) «выбрасывают» медиаторы воспаления — свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты. Такое поведение лейкоцитов до конца не ясно, однако данное взаимодействие лейкоцитов и эндотелия способствует развитию хронического воспаления, усугубляет повреждение капиллярной сети и приводит к развитию трофических язв [5, 7, 13, 14]. Таким образом, происходящий каскад патофизиологических изменений, в итоге, приводит к развитию местной иммунной недостаточности и снижению резистентности кожных покровов [15].

При развитии благоприятных условий стрептококки после адгезии к эпителию продвигаются дальше в ткани, используя фермент — гиалуронидазу, или активизируются в случае внутриклеточной персистенции. Размножение стрептококков идет преимущественно в лимфатических сосудах. Известно, что для разных серотипов стрептококка характерна определенная тропность к тканям, в случае РВ это размножение в лимфатических сосудах. Однако за счет каких факторов обеспечивается эта тропность, пока не известно [30]. Функциональная активность макрофагов чаще всего нарушена в силу различных соматических причин и, вдобавок, подавляется факторами вирулентности стрептококка. Размножение стрептококка в лимфатических сосудах сопровождается экссудативно-деструктивным воспалением. Ферменты стрептококка (стрептолизин S, стрептокиназа, стрептолизин O, никотин-аденин-динуклеотидаза (НАДаза)) оказывают цитотоксический эффект, лизис эритроцитов, активируют антисвертывающую систему, активируют лейкоциты и эндотелиальные клетки. Помимо ферментов стрептококка, выделяются экзотоксины А, В и С. С действием экзотоксинов, которые являются суперантигенами, связана каскадная цитокиновая реакция [16, 23, 27]. Экзотоксин В активирует кининовую систему, что способствует вазодилатации и проницаемости сосудистого русла [21]. Выделяемая стрептококком активированная гиалуронидаза повреждает эндотелий стенок капилляров, что, в свою очередь, ведет к активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев свертывания крови и приводит к микротромбообразованию. Функциональные нарушения в системе «эндотелий–тромбоциты – плазма» в случае

проникновения стрептококка могут приводить к развитию ДВС-синдрома [6, 8]. По данным отечественных исследователей [6], признается важная роль взаимодействия между системой гемостаза, механизмами антиоксидантной защиты и их влиянием на микроциркуляцию.

Установлено, что при РВ микротромбоз сосудов кожи и клетчатки индуцируется процессами перекисного окисления липидов в тканях, преобладание которых над антиоксидантной защитой приводит к нарушению стабильности клеточных мембран и некрозу тканей, что способствует развитию и прогрессированию гнойно-некротических процессов при РВ [12]. По всей видимости, реализация перечисленных механизмов при РВ и их влияние на микроциркуля-

цию приводит к развитию геморрагических форм рожи. Вероятно, развитие геморрагической формы рожи следует расценивать как более глубокое и значимое, чем при эритематозной форме, повреждение системы микроциркуляции.

Таким образом, происходящие изменения микроциркуляторного русла приводят к трофическим расстройствам кожи, ухудшая ее барьерную функцию, способствуют развитию вторичных иммунных нарушений, что создает благоприятные условия для колонизации и развития стрептококковой инфекции. Развитие стрептококковой инфекции на фоне уже имеющихся нарушений микроциркуляции еще больше усугубляет состояние капиллярного русла, вызывая склероз лимфатических сосудов.

## Литература

1. Амбалов, Ю. М. Использование клинических, иммуногенетических и иммунологических показателей для прогноза развития рецидивирующей формы рожистого воспаления / Ю. М. Амбалов, Л. Д. Левина, А. П. Коваленко // *Врачебное дело*. — 1992. — № 9. — С. 60–65.
2. Амплеева, Н. П. Изменение иммунных реакций и возможности их коррекции при рожистом воспалении: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. П. Амплеева. — Саратов, 1996. — 15 с.
3. Бенда, К. Лимфедема конечностей / К. Бенда, А. Ф. Цыб. — Прага, 1987. — 331 с.
4. Брико, Н. И. Молекулярно-генетическая характеристика стрептококков группы А как возбудителей инфекции мягких тканей / Н. И. Брико [и др.] // *Сб. тезисов Всерос. форума «Пироговская хирургическая неделя»*. — СПб., 2010. — С. 737.
5. Грязев, С. М. Изменение микроциркуляции при консервативном и хирургическом лечении больных с хронической венозной недостаточностью в стадии трофических расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. М. Грязев. — СПб., 2009. — 21 с.
6. Загидуллина, А. И. Патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и системы гемостаза, коррекция их нарушений методом озонотерапии при роже: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. И. Загидуллина. — СПб., 2005. — 23 с.
7. Зайчик, А. Ш. Основы общей патологии: учеб. пособие для студ. мед. вузов. Ч. 1: Основы общей патофизиологии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
8. Навасардян, А. С. Оптимизация комплексного лечения больных с рожистым воспалением на госпитальном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Навасардян. — Самара, 2000. — 21 с.
9. Насер, Н. Р. Сравнительная оценка особенностей этиопатогенеза и лечения рожистого воспаления для профилактики рецидивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Р. Насер. — СПб., 2004. — 23 с.
10. Поташов, Л. В. Хирургическая лимфология / Л. В. Поташов [и др.]. — СПб.: Гиппократ, 2000. — 220 с.
11. Рыбакова, Е. В. Лечение трофических расстройств при хронической венозной недостаточности при использовании лимфотропной терапии и местного воздействия интерлейкином-1: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Рыбакова. — СПб., 2002. — 18 с.
12. Степанкина, Е. С. Хирургическая тактика и изменение системы гемостаза у больных осложненными формами рожи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. С. Степанкина. — Саратов, 2004. — 24 с.
13. Стойко, Ю. М. Венозная гипертензия в системе полых вен / Ю. М. Стойко, М. И. Лыткин, Е. В. Шайдаков. — СПб., 2002. — 276 с.
14. Фионик, О. В. Патогенетические механизмы трофических расстройств, возникающих на фоне хронической венозной недостаточности нижних конечностей (обзор литературы) / О. В. Фионик [и др.] // *Вестн. СПб. ун-та*. — 2006. — Сер. II. — Вып. 3. — С. 39–48.
15. Чернышев, О. Б. Иммунокоррекция рожистого воспаления на фоне заболеваний вен и лимфатических сосудов нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Б. Чернышев. — СПб., 2010. — 20 с.
16. Шпынёв, К. В. *Streptococcus pyogenes*: характеристика микроорганизма, выделение, идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам / К. В. Шпынёв [и др.] // *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*. — 2007. — Т. 9. — № 2. — С. 104–120.
17. Bisno, L. Alan, Stevens L. Dennis *Streptococcal infection of skin and soft tissues* / L. Bisno Alan, L. Stevens // *NEJM*. — 1996. — Vol. 334. — Suppl. 4. — P. 240–244.
18. Björn, K. G. Eriksson Anal Colonization of Group G b-Hemolytic *Streptococci* in Relapsing Erysipelas of the Lower Extremity / K. G. Björn // *Clinical Infectious Diseases*. — 1999. — № 29. — P. 1319–1320.
19. Bollinger, A. Lymphatic microangiopathy a complication of severe chronic venous insufficiency (C.V.I.) / A. Bollinger // *Lymphology*. — 1982. — Vol. 6. — № 2. — P. 60–65.
20. Brennecke, S. Therapie des Erysipels in Deutschland und Österreich — Ergebnisse einer Umfrage an deutschen und österreichischen Hautkliniken / S. Brennecke [et al.] // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. — 2005. — Vol. 3. — P. 263–270.
21. Chuang Chiang, Ni. Effects of *Streptococcal pyrogenic exotoxin B* on pathogenesis of *streptococcus pyogenes* / Ni. Chuang Chiang, Wu Jiunn-Jong // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 107. — № 9. — P. 677–685.
22. Crickx, B. Erysipelas: evolution under treatment,

- complications / B. Crickx // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2001. — Vol. 128. — № 3. — Pt 2. — P. 358–362.
23. Cunningham, M. W. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections / M. W. Cunningham // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2000. — Vol. 13. — № 3. — P. 470–511.
24. Daroczy, J. Ulcer on the «Thick Limb» Ulcus Pathogenesis in Lymphedema / J. Daroczy // *UIP World Congress Chapter Meeting, San Diego.* — 2003. — 27–31 aug. — P. 48.
25. Del Giudice, P. Severe Relapsing Erysipelas Associated with Chronic Streptococcus agalactiae Vaginal Colonization / P. Del Giudice [et al] // *Clinical Infectious Diseases.* — 2006. — № 43. — P. 67–70.
26. Dupuy, A. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study / A. Dupuy [et al] // *BMJ.* — 1999. — Vol. 318. — № 8. — P. 1591–1594.
27. Eriksson, B. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects / B. Eriksson [et al] // *Clin. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1091–1098.
28. Földi, M. Das Lymphodem / M. Földi. — Stuttgart; Jena; N.-Y.: G. Fisher Verlag, 1993. — 136 s.
29. Hasty, D. L. Group A streptococcal adhesion: all of the theories are correct / D. L. Hasty [et al] // *Toward anti-adhesion therapy for microbial diseases.* — N.-Y.: Plenum Press, 1996. — P. 81–94.
30. James, M. Musser and Samuel A. Shelburne III A decade of molecular pathogenomic analysis of group A Streptococcus / M. James [et al] // *The Journal of Clinical Investigation.* — 2009. — Vol. 119. — № 9. — P. 2455–2463.
31. Lancefield, R. C. 1928. The antigenic complex of Streptococcus hemolyticus. I. Demonstration of a type-specific substance in extracts of Streptococcus hemolyticus / R. C. Lancefield // *J. Exp. Med.* — № 47. — P. 9–10.
32. Ronit, C. P. Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem / C. P. Ronit [et al] // *Emerging infectious diseases.* — 2004. — Vol. 10. — № 8. — P. 1455–1460.
33. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases // *World Health Organization.* — 2005. — P. 1–52.
34. Vaillant, L. Infectious complications of lymphedema / L. Vaillant, N. Gironet // *Rev. Med. Interne (France).* — 2002. — Vol. 23. — Suppl. 3. — P. 403–407.
35. Witt, C. L. Disorders of lymph flow / C. L. Witt, M. H. Witte // *Acad-Radiol.* — 1995. — Vol. 2. — № 4. — P. 324–334.