

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.831.38-008.811.1-006.482-089

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГИДРОЦЕФАЛИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ У ДЕТЕЙ

**Николаенко М. С., Самочерных К. А., Самочерных Н. К.,  
Воеводкина А. Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Николаенко Михаил Сергеевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2025  
и принята к печати 03.02.2025

### РЕЗЮМЕ

По сей день не существует доказательной базы I класса (A), которая могла бы служить руководством по лечению опухоль-ассоциированной гидроцефалии у детей. Опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ) из-за особого взаимодействия с ликворными путями чаще всего сопровождаются развитием гидроцефалии. Дискутабельным представляется вопрос о том, какую лечебную тактику правильно применить: устанавливать ли наружный вентрикулярный дренаж или вентрикулоперитонеальный шунт, выполнить ли эндоскопическую тривентрикулостомию или откладывать процедуру отведения ликвора до резекции опухоли. При этом не исключается прогрессирование пострезекционной гидроцефалии, которая встречается в 37 % случаев в детской популяции.

**Ключевые слова:** медуллобластома, опухоли задней черепной ямки (опухоли ЗЧЯ), опухоль-ассоциированная гидроцефалия, пострезекционная гидроцефалия

*Для цитирования:* Николаенко М.С., Самочерных К.А., Самочерных Н.К., Воеводкина А.Ю. Персонализированный подход к лечению гидроцефалии, ассоциированной с медуллобластомой у детей. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(1):87-93. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-87-93. EDN:

# A PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF HYDROCEPHALUS ASSOCIATED WITH MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN

**Nikolaenko M. S., Samochernykh K. A., Samochernykh N. K., Voevodkina A. Yu.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nikolaenko Mikhail S.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Received 10 January 2025; accepted  
03 February 2025

## ABSTRACT

To this day, there is no Class I (A) evidence base that could serve as a guideline for the treatment of tumor-associated hydrocephalus in children. Tumors of the posterior cranial fossa (PCF), due to their special interaction with the cerebrospinal fluid pathways, are most often accompanied by the development of hydrocephalus. It is debatable which treatment tactics should be applied correctly: whether to install an external ventricular drainage or a ventriculoperitoneal shunt, whether to perform an endoscopic triventriculostomy, or postpone the procedure of cerebrospinal fluid removal until resection of the tumor. This does not exclude the progression of post-resection hydrocephalus, which occurs in 37 % of cases in the pediatric population.

**Key words:** medulloblastoma, postresection hydrocephalus, tumor-associated hydrocephalus, tumors of the posterior cranial fossa (cervical tumors)

*For citation: Nikolaenko MS, Samochernykh KA, Samochernykh NK, Voevodkina AYU. A personalized approach to the treatment of hydrocephalus associated with medulloblastoma in children. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(1):87-93. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-1-87-93. EDN:*

## ВВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения гидроцефалии, ассоциированной с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ), по сей день весьма дискуссионны и представляют собой сложную проблему детской нейрохирургии.

Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга среди детского населения. Согласно международным данным, медуллобластома встречается с частотой 0,16–0,53 на 100 000 населения, преимущественно у детей в возрасте 0–9 лет, и занимает 2-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований у детей, уступая место только острому лейкозу [4].

Стратификация риска при медуллобластомах основывается на генетических типах. Медуллобластомы разделены на четыре молекулярно-генетические подгруппы, каждая из которых имеет собственный прогноз, экспрессию, эпигенетические и мутационные профили [5]. К этим группам относятся медуллобластомы *wingless* (WNT-MB), которые часто локализуются на ножке мозжечка; медуллобластомы типа *sonic-hedgehog* (SHH-MB) — в полушариях мозжечка; медуллобластомы 3-й группы (G3-MB) и медуллобластомы 4-й группы (G4-MB), располагающиеся по средней линии — в области четвертого желудочка. Одной из особенностей медуллобластом является тенденция к метастазированию по ликворным путям, что значительно ухудшает прогноз и может привести к фатальным исходам. Одним из основополагающих факторов, который определяет клиническое состояние больного, хирургическую тактику и, в значительной мере, дальнейший прогноз при медуллобластоме, является наличие и степень выраженности гипертензивно-гидроцефального синдрома.

Согласно официальным статистическим данным, гидроцефалия, ассоциированная с опухолями ЗЧЯ, в частности с медуллобластомами, чаще встречается среди детского населения и составляет 70–90 %, в то время как у взрослых пациентов — 10–21 % [4–9]. При этом развитие пострезекционной гидроцефалии у детей колеблется в пределах 37 %, у взрослых — 6 % [2, 3]. Такое весомое различие статистических показателей среди возрастных групп можно объяснить срединной локализацией и гистологическим типом опухоли [3].

Говоря об опухоли-ассоциированной гидроцефалии, обусловленной, в частности, медуллобластомой, принято выделять предрезекционную и пострезекционную гидроцефалию. Предрезекционная гидроцефалия по патогенезу является

окклюзионной — обструкция ликворных путей на уровне водопровода или четвертого желудочка. Пострезекционная гидроцефалия патогенетически считается арезорбтивной — нарушение абсорбции ликвора [9].

Для стратификации риска развития пострезекционной гидроцефалии у детей была создана итоговая десятибалльная шкала. При этом 3 балла дается за возраст менее 2 лет, а также за наличие метастаз; 2 балла — за умеренную или выраженную гидроцефалию; по 1 баллу — при наличии отека диска зрительного нерва, при гистологическом типе опухоли медуллобластома/эпендимома/глиома ствола. Оценка более 4 баллов позволяет отнести пациентов к группе высокого риска развития пострезекционной гидроцефалии, 0–4 балла — к группе низкого риска [12].

Лечение гидроцефалии, вторичной по отношению к медуллобластомам, включает консервативное (применение стероидов) и оперативное лечение (удаление опухоли, установка резервуара Оммайя, наружного вентрикулярного дренажа, вентрикулоперитонеальное шунтирование и эндоскопическая тривентрикулостомия). Каждый из вышеупомянутых методов имеет свои преимущества и недостатки. Рассмотрим их более детально.

**Цель исследования:** анализ методов хирургического лечения опухоли-ассоциированной гидроцефалии у детей с медуллобластомой.

На протяжении последних двух десятилетий вентрикулоперитонеальное шунтирование считалось золотым стандартом лечения гидроцефалии, ассоциированной с опухолью ЗЧЯ. Однако научный прогресс способствовал лучшему пониманию патогенетического процесса развития заболевания, что вызвало смену парадигмы в лечении опухоли-ассоциированной гидроцефалии.

Исторически доказано, что **ликворошунтирующие операции** перед резекцией опухоли ЗЧЯ резко снижают смертность (12,8 % без шунтирования по сравнению с 3,7 % с шунтированием [6]), прогрессирование гидроцефалии и уменьшают риск осложнений — развитие постоперационной ликвореи и формирование псевдоменингецеле, после удаления медуллобластомы [4, 7, 8].

Многие клиницисты, в частности Epstein F. и Murali R. [10], считают, что ликворошунтирующие операции, проводимые до резекции медуллобластомы, провоцируют кровоизлияние в ткань опухоли, именно по этой причине их следует проводить у ограниченного числа больных при остром стойком повышении внутричерепного давления (ВЧД), а также при неэффективности фармаколо-

гического лечения. Однако на практике этот «ограниченный» контингент составляет значительное число пациентов с медуллобластомой, у которых в неврологическом статусе преобладает гипертензивно-гидроцефальный синдром и расстройства витальных функций, тогда ликворошунтирующие операции становятся крайне необходимыми.

Потребность в установлении ликворошунтирующей системы после резекции опухоли задней черепной ямки, по данным различных авторов, возникает у 20–40 % больных [1, 2, 18]. Так как после удаления медуллобластомы сохраняется нарушение ликвородинамики [5], что может сопровождаться раневой ликвореей [7, 9]. Таким образом, послеоперационное шунтирование является по существу вынужденной мерой при прогрессирующей гидроцефалии и рецидивировании опухоли [4].

При этом основными недостатками считаются развитие «шунт-зависимости» [10, 11], дисфункции шунтирующей системы, которая может достигать 38 % в течение первых 2 лет после оперативного лечения [10], развитие «шунт-инфекции» среди детей [12], в крайне редких случаях — метастазирование по шунтирующей системе [14].

При этом **установка наружного вентрикулярного дренажа** обеспечивает более простой контроль дренирования ликвора, что снижает риск внутриопухолевого кровоизлияния [15], если манипуляция проводится одноэтапно с резекцией медуллобластомы, это снижает вероятность развития пострезекционной гидроцефалии за счет санации ликвора от примеси крови и остатков опухоли из желудочковой системы [18, 19].

К недостаткам использования наружного вентрикулярного дренажа первостепенно относят риск развития инфекции, который варьирует в пределах от 4,9 % до 17 % в зависимости от продолжительности дренирования [20]. Согласно ряду клинических исследований, коррекция предрезекционной гидроцефалии с помощью наружного дренирования сопряжена с увеличением частоты развития пострезекционной гидроцефалии [11, 22, 23].

**Установка резервуара Омма** для коррекции предрезекционной гидроцефалии используется крайне редко. Jiang C. и коллеги в своей работе сообщили результаты применения резервуара Омма у 48 пациентов с опухолями задней черепной ямки, согласно их исследованию ни одному больному не потребовалось послеоперационное шунтирование, и риск инфицирования составил 19 % [13]. В свою очередь Schmid U. D. и Seiler R.W. опубликовали данные исследования, в котором установке резервуара подверглись 23 пациента детского возраста, 17 % больных потребовалось проведение

ликворошунтирующей операции после резекции опухоли ЗЧЯ, а частота развития инфекции составила 4,9 % [13].

Впервые **эндоскопическая тривентрикулостомия** была описана еще в 1923 году Уильямом Микстером как вариант лечения гидроцефалии [12]. Было показано, что тривентрикулостомия является эффективной альтернативой вентрикулоперитонеальному шунтированию, а также наружному желудочковому дренированию для неотложного лечения острой гидроцефалии у пациентов с опухолями ЗЧЯ, поскольку она позволяет быстро и легко устранить гипертензионный синдром [6, 15, 17, 23]. По сей день тривентрикулостомия остается популярным методом коррекции и лечения гидроцефалии, ассоциированной с медуллобластомами, как до, так и после резекции опухоли [20].

Многие нейрохирурги утверждают, что тривентрикулостомия при медуллобластомах теоретически является более сложной, потому что опухоли ЗЧЯ уменьшают размер подлежащих цистерн, что технически представляется более сложно, но отрицается опытными клиницистами [10].

Удаление опухоли после проведения тривентрикулостомии способствует купированию гипертензионного синдрома за счет открытия естественного ликворооттока и установления градиента давления через сформированную стому. Однако в процессе удаления опухоли ЗЧЯ может произойти кровотечение, распространяющееся в желудочковую систему, что может привести к закрытию искусственной стомы, что является основным недостатком данного метода лечения опухоль-ассоциированной гидроцефалии [2, 22].

Главными преимуществами тривентрикулостомии перед основным этапом — удалением опухоли ЗЧЯ, являются: быстрый контроль над повышенным внутричерепным давлением в 44–96 % случаев [6, 15]; возможность избежать проведения ликворошунтирующих и ликвородренирующих операций в дальнейшем [20].

Sherrod B. A. и коллеги с помощью метаанализа более детально изучили успешность и частоту осложнений эндоскопической тривентрикулостомии при гидроцефалии, связанной с опухолью ЗЧЯ. Согласно полученным ими данным, частота осложнений составила 18,3 % [19]. При этом Schneider C. и соавторы [17] изучили группу из 28 больных с персистирующей гидроцефалией после резекции медуллобластомы — ни одному пациенту с вентрикулоперитонеальным шунтированием не потребовалось раннее повторное вмешательство, тогда как 4 из 5 пациентов после тривентрикулостомии подверглись повторному хирургическому лечению,

а именно установке ликворошунтирующей системы. Таким образом, показатель успеха составил 100 % при проведении вентрикулоперитонеального шунтирования и 20 % — при эндоскопической тривентрикулостомии [18]. Это имеет важное клиническое значение, а именно: когда у пациента с медуллобластомой развивается гидроцефалия в послеоперационном периоде, вентрикулоперитонеальное шунтирование является наиболее оптимальным вариантом, нежели тривентрикулостомия, для проведения безотлагательной химиотерапии или для начала облучения краниоспинальной системы [17].

## ВЫВОДЫ

Предполагаемые преимущества постоянных операций по отведению ликвора, таких как эндоскопическая тривентрикулостомия и вентрикулоперитонеальное шунтирование, помимо снижения частоты прогрессирования пострезекционной гидроцефалии у пациентов с опухолями ЗЧЯ, также включают:

- 1) возможность отсрочить резекцию опухоли для проведения первоэтапной адъювантной терапии;
- 2) снижение риска пострезекционной ликвореи и формирования псевдоменингецеле;
- 3) уменьшение инфекционных осложнений при установке наружных ликвородренирующих систем.

Возможные недостатки таких операций состоят в следующем:

- 1) вероятность возникновения «шунт-зависимости» у пациента;
- 2) эндоскопическая тривентрикулостомия является менее надежным способом контроля внутричерепного давления и не позволяет осуществлять мониторинг ВЧД.

Основным показанием к проведению ликворошунтирующей операции до удаления опухоли может являться тяжелое общее состояние пациента с признаками выраженного гипертензивно-гидроцефального синдрома, в том числе поражения стволовых структур. Выполнение шунтирующей операции позволяет нормализовать внутричерепное давление и ликвородинамику, что создает благоприятные условия для последующего осуществления основного вмешательства.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Samochernykh NK, Abramov KB, Nikolaenko MS, et al. Treatment of patients with posthemorrhagic hydrocephalus. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(5):97–104. In Russian [Самочерных Н.К., Абрамов К.Б., Николаенко М.С. и др. Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(5):97–104]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-97-104>
2. Marx S, Reinfelder M, Matthes M, et al. Frequency and treatment of hydrocephalus prior to and after posterior fossa tumor surgery in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):1063–1071. DOI:10.1007/s00701-018-3496-x.
3. Won SY, Dubinski D, Behmanesh B, et al. Management of hydrocephalus after resection of posterior fossa lesions in pediatric and adult patients-predictors for development of hydrocephalus. *Neurosurg Rev*. 2020;43(4):1143–1150. DOI:10.1007/s10143-019-01139-8.
4. Anania P, Battaglini D, Balestrino A, et al. The role of external ventricular drainage for the management of posterior cranial fossa tumours: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021;44(3):1243–1253. DOI:10.1007/s10143-020-01325-z.
5. Dewan MC, Lim J, Shannon CN, Wellons JC III. The durability of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunts in children with hydrocephalus following posterior fossa tumor resection: a systematic review and time-to-failure analysis. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;19:578–584. DOI: 10.3171/2017.1.PEDS16536.
6. Marx S, El Damaty A, Manwaring J, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy before Posterior Fossa Tumor Surgery in Adult Patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018;79(2):123–129. DOI:10.1055/s-0037-1608786.
7. Won SY, Gessler F, Dubinski D, et al. A novel grading system for the prediction of the need for cerebrospinal fluid drainage following posterior fossa tumor surgery. *J Neurosurg*. 2019;132(1):296–305. DOI:10.3171/2018.8.JNS181005.
8. Frisoli F, Kakareka M, Cole KA, et al. Endoscopic third ventriculostomy prior to resection of posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(5):789–794. DOI:10.1007/s00381-019-04125-z.
9. Srinivasan HL, Foster MT, van Baarsen K, et al. Does pre-resection endoscopic third ventriculostomy prevent the need for post-resection CSF diversion after pediatric posterior fossa tumor excision? A historical cohort study and review of the literature. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;25(6):615–624. Published 2020 Feb 21. DOI:10.3171/2019.12.PEDS19539.



10. Le Fournier L, Delion M, Esvan M, et al. Management of hydrocephalus in pediatric metastatic tumors of the posterior fossa at presentation. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(9):1473–1480. DOI:10.1007/s00381-017-3447-5.
11. Sherrod BA, Iyer RR, Kestle JRW. Endoscopic third ventriculostomy for pediatric tumor-associated hydrocephalus. *Neurosurg Focus.* 2020;48(1):E5. DOI:10.3171/2019.10.FOCUS19725.
12. Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, et al. Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(3):236–242. DOI:10.3171/2014.9.PEDS14280.
13. Abraham AP, Moorthy RK, Jeyaseelan L, Rajshekhar V. Postoperative intraventricular blood: a new modifiable risk factor for early postoperative symptomatic hydrocephalus in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(7):1137–1146. DOI:10.1007/s00381-019-04195-z.
14. Lin CT, Riva-Cambrin JK. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(10):1781–1789. DOI:10.1007/s00381-015-2781-8.
15. Tamburrini G, Frassanito P, Bianchi F, et al. Closure of endoscopic third ventriculostomy after surgery for posterior cranial fossa tumor: The “Snow Globe effect”. *Br J Neurosurg.* 2015;29:386–389. DOI:10.3109/02688697.2014.987214.
16. Dasgupta A, Gupta T, Pungavkar S, et al. Nomograms based on preoperative multiparametric magnetic resonance imaging for prediction of molecular subgrouping in medulloblastoma: results from a radiogenomics study of 111 patients. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):115–124. DOI:10.1093/neuonc/noy093.
17. Keil VC, Warmuth-Metz M, Reh C, et al. Imaging Biomarkers for Adult Medulloblastomas: Genetic Entities May Be Identified by Their MR Imaging Radiophenotype. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(10):1892–1898. DOI:10.3174/ajnr.A5313.
18. Bateman GA, Fiorentino M. Childhood hydrocephalus secondary to posterior fossa tumor is both an intra- and extraaxial process. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(1):21–28. DOI:10.3171/2016.1.PEDS15676.
19. Nishiyama K, Mori H, Tanaka R. Changes in cerebrospinal fluid hydrodynamics following endoscopic third ventriculostomy for shunt-dependent noncommunicating hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2003;98(5):1027–1031. DOI:10.3171/jns.2003.98.5.1027.
20. Xachatryan VA, Samocherny`x KA, Kim AV, et al. Ventriculosynustransverzostomy in the treatment of decompensated hydrocephalus in children (results of clinical testing of the method). *Translyatsionnaya medicina=Translational medicine.* 2017;4(1):20–28. In Russian [Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Ким А.В. и др. Вентрикулоинструнстрасверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей (результаты клинической апробации метода). *Трансляционная медицина.* 2017;4(1):20–28]. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28.
21. Xachatryan VA, Ulitin AYU, Kumirova E`V, et al. Medulloblastoma in children (literature review). Part 2. Complex treatment. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2014;2(40):68–80. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В. и др. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Часть 2. Комплексное лечение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2014;2(40):68–80].
22. Kim AV, Samocherny`x KA. Brain tumors in children of the first two years of life. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2010;3–4(25–26):82–94. In Russian [Ким А.В., Самочерных К.А. Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2010;3–4(25–26):82–94].
23. Xachatryan VA, Ulitin AYU, Samocherny`x KA, et al. Medulloblastoma in children (literature review). Part I. Epidemiology. Pathomorphology. Diagnostics. *Nejroxirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta=Neurosurgery and neurology of childhood.* 2013;4(38):59–70. In Russian [Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Самочерных К.А. и др. Медуллобластома (обзор литературы). Часть I. Эпидемиология. Патоморфология. Диагностика. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2013;4(38):59–70].

#### Информация об авторах:

Николаенко Михаил Сергеевич, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 7 для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий научно-исследовательским центром персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воеводкина Алина Юрьевна, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Nikolaenko Mikhail S., Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, neurosurgical department for children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernych Konstantin A., Doctor of Medical Sciences professor of the Russian Academy of Sciences, director of the Polenov Neurosurgical Institute — branch Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernych Nikita K., neurosurgical department for children No. 5, Almazov National Medical Research Centre;

Voevodkina Alina Yu., Neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre.