

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

Клинические и морфологические особенности злокачественной гипертермии: редкий случай из практики

Н.М. Аничков¹, Е.Ю. Калинина¹, З.В. Давыдова¹, Е.В. Щербакова², О.Д. Ягмуров³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Санкт-Петербургское бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Одним из наиболее тяжёлых осложнений современной общей анестезии является злокачественная гипертермия, фенотипически проявляющаяся гиперкапнией, синусовой тахикардией, гиперметаболизмом скелетных мышц и рабдомиолизом во время или после проведения общей анестезии с применением ингаляционных анестетиков и недеполяризующих мышечных релаксантов. Наиболее частым начальным признаком злокачественной гипертермии является неожиданный подъём концентрации CO₂ в конце выдоха. Атипичные формы данного фармакогенетического заболевания наблюдаются намного чаще, чем молниеносные (фульминантные). В России проблема злокачественной гипертермии в настоящее время остаётся не до конца решённой.

Авторами описывается случай злокачественной гипертермии у девушки 19 лет, прооперированной по поводу нарушения носового дыхания в условиях анестезии севораном. Смерть пациентки наступила через 1 ч 25 мин после окончания операции при выходе из наркоза вследствие развития клинически диагностированной злокачественной гипертермии. При судебно-медицинском вскрытии данный диагноз был подтверждён. Приводится описание морфологических изменений в скелетной мускулатуре с применением как обзорной, так и элективной гистологической окраски.

Ценность представленного наблюдения обусловлена редкостью молниеносных форм злокачественной гипертермии и высокой летальностью, сопровождающих указанные варианты патологии. Материалы данного экспертного случая демонстрируют, как грамотно и полноценно проведённое гистологическое исследование, в том числе с применением генетического тестирования, позволяет верно сформулировать диагноз и в случае необходимости аргументированно ответить на вопросы правоохранительных органов.

Ключевые слова: злокачественная гипертермия; анестезия; севоран; риаинодиновые рецепторы; рабдомиолиз.

Как цитировать

Аничков Н.М., Калинина Е.Ю., Давыдова З.В., Щербакова Е.В., Ягмуров О.Д. Клинические и морфологические особенности злокачественной гипертермии: редкий случай из практики // *Судебная медицина*. 2022. Т. 8, № 4. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

Clinical and morphological features of malignant hyperthermia: a rare case from practice

Nikolai M. Anichkov¹, Elena Yu. Kalinina¹, Zlata V. Davydova¹,
Ekaterina V. Shcherbakova², Oraz D. Yagmurov³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Bureau of Forensic Medical Examination of the Leningrad region, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Malignant hyperthermia, is one of the most serious complications of modern anesthesia, which is a pharmacogenetic disease phenotypically manifested by skeletal muscle hypermetabolism and rhabdomyolysis during or after general anesthesia using inhalation anesthetics. An unexpected increase in CO₂ concentration at the end of exhalation is the most common initial sign of malignant hyperthermia. Atypical forms of this pharmacogenetic disease are observed much more often than lightning or fulminant. In Russia, malignant hyperthermia currently remains a problem.

We present a case of malignant hyperthermia in a 19-year-old girl who underwent surgery for nasal breathing disorders and received Sevoran anesthesia as support. The patient died 1 h 25 min after the surgery during withdrawal from anesthesia caused by a clinically confirmed syndrome of malignant hyperthermia. Forensic autopsy confirmed this diagnosis. The morphological changes in the skeletal muscles using both plain and elective histological stains were described.

The presented observation is valuable owing to the rarity of lightning-fast forms of malignant hyperthermia and the high lethality accompanying these pathologies. This expert case demonstrate how a competent and comprehensive histological examination, including the use of genetic testing, allows correct formulation of a diagnosis and, if necessary, reasonably answer questions from law enforcement agencies.

Keywords: malignant hyperthermia; anesthesia; Sevorane; ryanodine receptor; rhabdomyolysis.

To cite this article

Anichkov NM, Kalinina EYu, Davydova ZV, Shcherbakova EV, Yagmurov OD. Clinical and morphological features of malignant hyperthermia: a rare case from practice. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2022;8(4):97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

Received: 11.06.2022

Accepted: 10.11.2022

Published: 30.11.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

恶性高热的临床和形态学特征：一例来自实践的罕见病例

Nikolai M. Anichkov¹, Elena Yu. Kalinina¹, Zlata V. Davydova¹,
Ekaterina V. Shcherbakova², Oraz D. Yagmurov³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Bureau of Forensic Medical Examination of the Leningrad region, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination, Saint Petersburg, Russian Federation

简评

现代全身麻醉最严重的并发症之一是恶性高热，表型表现为高碳酸血症、窦性心动过速、骨骼肌代谢亢进和横纹肌溶解或在使用吸入麻醉剂和非去极化肌肉松弛剂进行全身麻醉后。恶性高热症最常见的初始迹象是呼气结束时二氧化碳浓度突然上升。这种药物遗传性疾病的非典型形式比暴发性形式更常见。在俄罗斯恶性高热症的问题目前仍未得到解决。

作者描述了一例19岁女孩的恶性高热，她在使用西维兰麻醉下接受了鼻腔呼吸障碍的手术。由于出现了临床诊断的恶性高热，患者在离开麻醉状态1小时25分钟后死亡。法医尸检证实了这一诊断。使用观察性和选择性的组织学染色来描述骨骼肌的形态学变化。

所提出的观察值是由于雷电引起的恶性高热症的罕见性和伴随这些病理变体的高死亡率。这个专家案例展示了一个合格的、全面的组织学检查，包括使用基因测试，可以正确制定诊断，并在必要时对执法当局的问题作出合理的回应。

关键词：恶性高热；麻醉；塞弗兰；兰尼碱受体；横纹肌溶解。

To cite this article

Anichkov NM, Kalinina EYu, Davydova ZV, Shcherbakova EV, Yagmurov OD. 恶性高热的临床和形态学特征：一例来自实践的罕见病例. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2022;8(4):97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm733>

收到: 11.06.2022

接受: 10.11.2022

发布日期: 30.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является фармакогенетическим расстройством метаболизма скелетных мышц, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. В большинстве случаев мутации обнаруживаются в гене, кодирующем рианодиновые рецепторы 1-го типа (RyR1), отвечающие за высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула [1]. При наличии указанных мутаций возможны неконтролируемый выход Ca^{2+} и чрезмерная стимуляция аэробного и анаэробного гликолиза, что ведёт к респираторному и метаболическому ацидозу, изменениям проницаемости клеточной мембраны и гиперкалиемии [2, 3].

Необходимо отметить, что молниеносные, или фульминантные, формы ЗГ встречаются достаточно редко. Но существуют ещё и атипичные формы ЗГ, которые наблюдаются намного чаще. Например, ригидность жевательной мускулатуры в 1/3 случаев является признаком ЗГ и регистрируется с частотой 1:4000–1:16 000. В 45–52% наблюдений этот синдром развивается у людей в возрасте до 19 лет. Основные клинические проявления ЗГ включают в себя гиперкапнию, синусовую тахикардию и генерализованную мышечную ригидность. Наиболее частым начальным признаком ЗГ является неожиданный подъём концентрации CO_2 в конце выдоха (ET CO_2) [4]. Золотым стандартом диагностики ЗГ является галотан-кофеиновый контрактурный тест *in vitro*, недоступный в нашей стране. Другой способ диагностики — генетический тест с определением мутаций гена *RyR1*, обладающий низкой чувствительностью. Единственный известный препарат на данный момент против ЗГ — блокатор RyR1 дантролен — успешно прошёл регистрацию в России в марте 2022 г.

Несомненный интерес представляет случай из собственной практики, когда у молодой девушки, подвергшейся несложному плановому хирургическому вмешательству, развился синдром злокачественной гипертермии.

ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СЛУЧАЯ

Из обстоятельств дела

Пациентка Ю., 19 лет, поступила в хирургическое отделение с диагнозом хронического полипозного риносинусита с нарушением носового дыхания. В предоперационном периоде противопоказаний к операции выявлено не было.

Из медицинских документов. Проводилась комбинированная ингаляционная анестезия с миорелаксантами: премедикация раствором атропина сульфата и раствором фентанила (артериальное давление 136/82–122/78 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72–86/мин, синусовый ритм, SpO₂ 98–99%). Вводная анестезия раствором пропофола, прекураризация раствором пипекурония бромида,

интубация трахеи на фоне миоплегии раствором суксаметония йодида, перевод на принудительную вентиляцию лёгких в режиме IPPV (intermittent positive pressure ventilation): дыхательный объём 450 мл, частота дыханий 12/мин, отношение вдох/выдох — 1/2, положительное давление в конце выдоха 4 см вод.ст. Поддержание анестезии ингаляционным препаратом севофлюраном и раствором фентанила. Гемодинамика стабильна: артериальное давление 112/70–102/64–98/58–112/67 мм рт.ст., пульс 110–100–96–120/мин, ритм синусовый, SpO₂ (периферическая кислородная сатурация) 100%, pCO₂ (парциальное давление углекислого газа в плазме крови) 34–38–42 мм рт.ст.

09:40. Оперативное вмешательство в объёме септопластики, полипоэтомидотомии левой половины полости носа, эндоскопической синусотомии левой верхнечелюстной пазухи, подслизистой вазотомии нижних носовых раковин. Оперативное вмешательство прошло без осложнений.

11:05. Заменена ловушка газоанализатора монитора. Отключена подача севофлюрана. Дыхательный контур заменён, а искусственная вентиляция лёгких продолжена по полуоткрытому контуру. Периферическая температура 37°C, мышечной ригидности и тризма жевательной мускулатуры не выявлено. Аускультативно дыхание без хрипов.

11:10. pCO₂ 99 мм рт.ст., SpO₂ 100%. Выявлены тризм жевательной мускулатуры, повышение периферической температуры тела до 40°C, тенденция к брадикардии. Начаты реанимационные мероприятия.

11:43. pH (водородный показатель) 6,575; pCO₂ >130 мм рт.ст., K⁺ (ионы калия) 6,2 ммоль/л; восстановление деятельности сердечно-сосудистой системы.

С 12:00 отмечались эктопический ритм с переходом в стойкую асистолию, ослабление дыхания слева, pH 6,78, pCO₂ 114,7 мм рт.ст., pO₂ (парциальное давление кислорода) 23 мм рт.ст., HCO₃⁺ 17,1 ммоль/л, tCO₂ (общая концентрация двуокиси углерода) 21 ммоль/л, sO₂ (насыщение артериальной крови кислородом) 13%, Na⁺ (ионы натрия) 134 ммоль/л, K⁺ 9,0 ммоль/л, Hb (гемоглобин) 71 г/л, КФК-МВ (МВ-фракция креатинфосфокиназы) 431 Ед/л.

12:40. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, через 1 ч 25 мин после окончания операции констатирована биологическая смерть пациентки.

Заключительный клинический диагноз

Окончательный диагноз ЗГ был поставлен на основании клинических признаков в соответствии со шкалой, предложенной M.G. Larach в 1994 г. [6].

Основное заболевание. Искривление носовой перегородки с нарушением носового дыхания. Хронический полипозный риносинусит. Вазомоторный ринит. Операция: септопластика, полипоэтомидотомия левой половины полости носа. Эндоскопическая синусотомия левой

верхнечелюстной пазухи. Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин. Синдром злокачественной гипертермии.

Осложнения. Сердечно-сосудистая недостаточность. Отёк лёгких. Отёк головного мозга.

Непосредственная причина смерти: острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Результаты судебно-медицинского вскрытия

Уже через 45 мин после констатации смерти при наружном осмотре трупа отмечены раннее появление трупных пятен в отлогих местах и задней поверхности тела, мышцы дрябловатой консистенции, ригидность скелетной мускулатуры (наиболее выраженная в икроножных мышцах) и выраженная плантарная флексия стоп. Макроскопически выявлены признаки выраженного острого венозного полнокровия в системе малого и большого кругов кровообращения с явлениями отека легких и головного мозга, множественными мелкими точечными кровоизлияниями.

Гистологическое исследование. При гистологическом исследовании во всех органах отмечалось резкое полнокровие не только в крупных сосудах, но также в артериолах и венах с развитием агрегации (сладжа) эритроцитов, явлениями внутрисосудистого гемолиза и формированием однородных желто-бурых масс, повторявших, как слепки, очертания сосудов (рис. 1).

Кроме того, многие сосуды разного калибра в лёгких, почках, печени и головном мозге содержали массы фибрина и тромбы, а в тканях этих органов имелись мелкие диапедезные и крупные сливные кровоизлияния. В миокарде выявлены участки волнообразной деформации и фрагментации кардиомиоцитов с очагами контрактур (рис. 2).

В скелетной мускулатуре (прямая мышца живота, мышцы бедра и голени) определялись признаки рабдомиолиза: на большом протяжении отмечались исчезновение поперечной исчерченности, разволокнение, а также очаговая извитость и гомогенизация некоторых мышечных волокон. В отдельных волокнах имелись признаки некроза в виде кариорексиса и кариолизиса (рис. 3, а). При окраске с помощью реакции ГОФП (гематоксилин–основной фуксин–пикриновая кислота; метод J.T. Lie с соавт. [7]) выявлялись фуксинофильные участки сегментарно окрашенных контрактур различной протяжённости и гомогенно окрашенные мышечные волокна (рис. 3, б).

В поляризационном свете отмечалось неравномерное свечение саркоплазмы мышечных волокон, были видны тёмные поперечные полосы «пересокращения».

Генетическое исследование. Посмертно было выполнено генетическое исследование с целью выявления мутации в гене, кодирующем RyR1, однако результат теста был отрицательным.

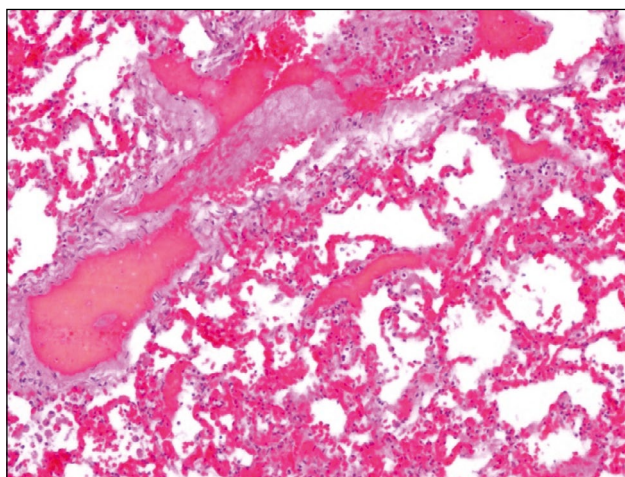


Рис. 1. Резкое полнокровие сосудистого русла с развитием сладжа и потерей очертания эритроцитов, формированием однородных желто-бурых масс (внутрисосудистый гемолиз). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 1. Massive plethora of blood vessels with the development of sludge and loss of outline of red blood cells with the formation of homogeneous yellow-brown masses (intravasular hemolysis). Hematoxylin-eosin, $\times 100$.

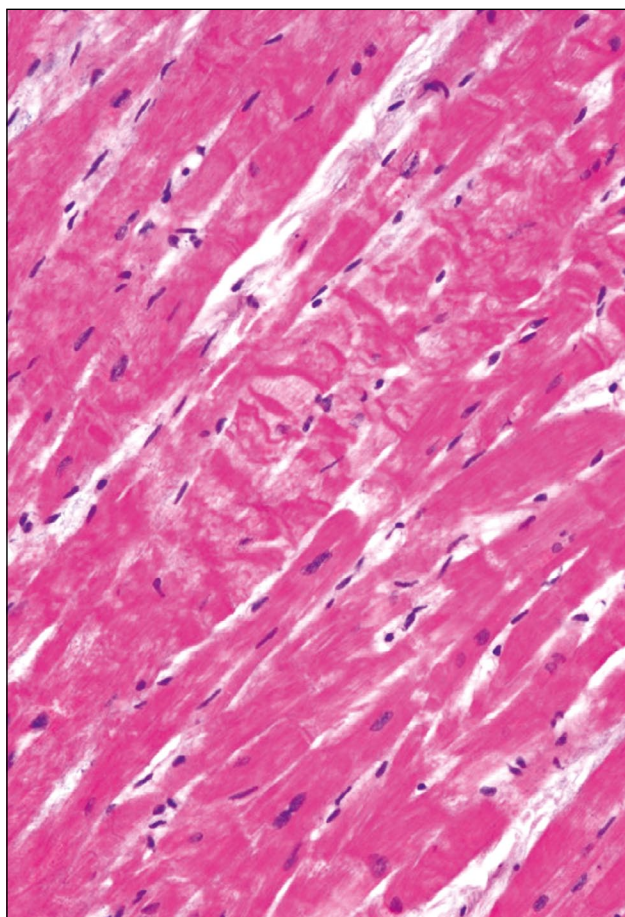


Рис. 2. Волнообразная деформация и фрагментация кардиомиоцитов с наличием участков контрактур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 2. Wave-like deformation and fragmentation of cardiomyocytes with the presence of contracture sites. Hematoxylin-eosin, $\times 200$.

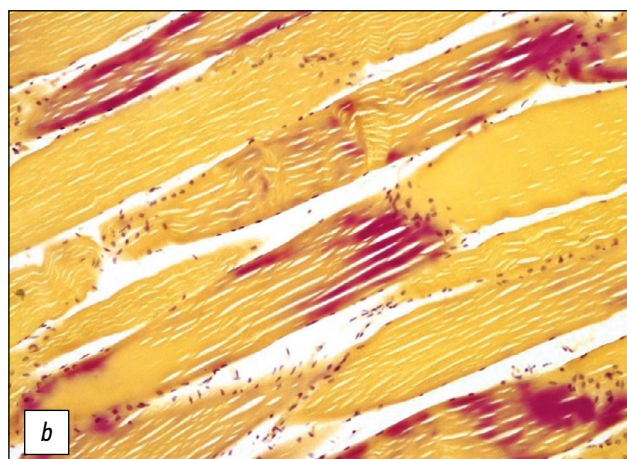
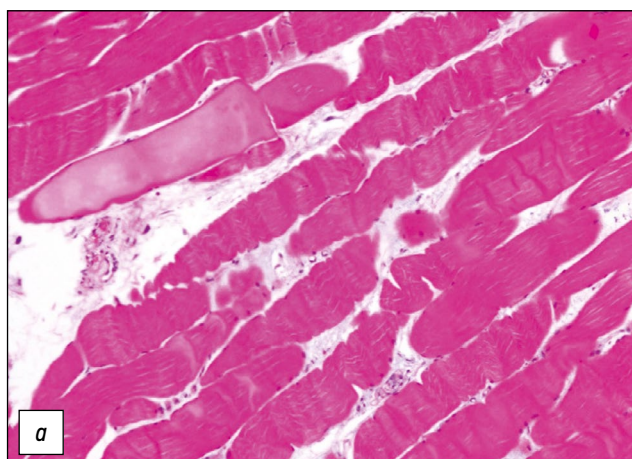


Рис. 3. Морфологическая картина рабдомиолиза при злокачественной гипертермии: *a* — исчезновение поперечной исчерченности, разволокнение, очаговая извитость, гомогенизация отдельных мышечных волокон с участками просветления (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); *b* — положительно окрашенные фуксифильные участки (окраска ГОФП, $\times 200$).

Fig. 3. Morphological picture of rhabdomyolysis in malignant hyperthermia: *a* — loss of cross-striation and fibrous structure, focal tortuosity, homogenization of individual muscle fibers with areas of enlightenment (Hematoxylin-eosin, $\times 200$); *b* — positively stained fuchsinophilic areas (GOFP stain, $\times 200$).

Заключительный судебно-медицинский диагноз

На основании данных медицинских документов, результатов лабораторных исследований был сформулирован следующий судебно-медицинский диагноз.

Основное заболевание. Предрасположенность к злокачественной гипертермии (фармакогенетическое заболевание, класс МКБ-10 T88.3).

Сочетанное заболевание. Искривление носовой перегородки с нарушением дыхания (по клиническим данным). Хронический полипозный риносинусит. Воспалительно-отёчный полип левой половины полости носа с плоскоклеточной метаплазией (Б 18-18).

Операция (14.02.2018): септопластика, полипозотомия левой половины полости носа, эндоскопическая синусотомия левой верхнечелюстной пазухи, подслизистая вазотомия нижних носовых раковин (О-444-18).

Осложнения. Криз злокачественной гипертермии (по клиническим данным, резкий подъём температуры до 40°C , кислотно-основного состояния, pH 6,78, pCO_2 34–38–42 до 114 мм рт.ст., K^+ >9 ммоль/л): ускоренный посмертный аутолиз тканей, ригидность икроножных мышц, рабдомиолиз, выраженная плантарная флексия стоп, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (массы фибрина и множественные тромбы в сосудах разного калибра, множественные кровоизлияния в лёгких, почках, печени и головном мозге). Острая сердечная недостаточность (выраженное венозное полнокровие в системах малого и большого круга кровообращения, отёк лёгких и головного мозга).

Непосредственной причиной смерти пациентки явился синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами случай рассматривался в ходе комиссионной экспертизы, в состав которой были включены врачи судебно-медицинские эксперты, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-патологоанатом.

Ценность представленного наблюдения обусловлена редкостью молниеносных форм злокачественной гипертермии и высокой летальностью, сопровождающими указанные варианты данного фармакогенетического заболевания.

Материалы представленного экспертного случая демонстрируют, как грамотно и полноценно проведённое гистологическое исследование, дополненное генетическим тестированием, позволяет в целях установления истины верно сформулировать диагноз и в случае необходимости аргументированно ответить на вопросы правоохранительных органов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Ю. Калинина, Е.В. Щербакова — сбор данных; Е.Ю. Калинина, З.В. Давыдова — написание текста рукописи; Н.М. Аничков,

О.Д. Ягмуров — научное редактирование текста рукописи, рассмотрение и одобрение окончательного варианта рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawal T.A., Wires E.S., Terry N.L., et al. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019 // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 113. doi: 10.1186/s13023-020-01384-x
2. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available // *BMC Anesthesiol.* 2021. Vol. 21, N 1. P. 119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3
3. Yang L., Tautz T., Zhang S., et al. The current status of malignant hyperthermia // *J Biomed Res.* 2020. Vol. 34, N 2. P. 75–85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089
4. Knuiman G.J., Küsters B., Eshuis L., et al. The histopathological spectrum of malignant hyperthermia and rhabdomyolysis due

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.. E.Yu. Kalinina, E.V. Shcherbakova — data collection; E.Yu. Kalinina, Z.V. Davydova — drafting of the manuscript; N.M. Anichkov, O.D. Yagmurov — critical revision of the manuscript for important intellectual content, review and approval of the final version of the manuscript.

REFERENCES

1. Lawal TA, Wires ES, Terry NL, et al. Preclinical model systems of ryanodine receptor 1-related myopathies and malignant hyperthermia: a comprehensive scoping review of works published 1990–2019. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):113. doi: 10.1186/s13023-020-01384-x
2. Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3
3. Yang L, Tautz T, Zhang S, et al. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res.* 2020;34(2):75–85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089
4. Knuiman GJ, Küsters B, Eshuis L, et al. The histopathological spectrum of malignant hyperthermia and rhabdomyolysis

- to RYR1 mutations // *J Neurol.* 2019 Vol. 266, N 4. P. 876–887. doi: 10.1007/s00415-019-09209-z
5. Chang L., Daly C., Miller D.M., et al. Permeabilised skeletal muscle reveals mitochondrial deficiency in malignant hyperthermia-susceptible individuals // *Br J Anaesth.* 2019. Vol. 122, N 5. P. 613–621. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.010
6. Larach M.G., Localio A.R., Allen G.C., et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility // *Anesthesiology.* 1994. Vol. 80, N 4. P. 771–779. doi: 10.1097/0000542-199404000-00008
7. Lie J.T., Holley K.F., Kampa W.R., et al. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia // *Proc Mayo Clin.* 1971. Vol. 46, N 5. P. 319–327.

- due to RYR1 mutations. *J Neurol.* 2019;266(4):876–887. doi: 10.1007/s00415-019-09209-z
5. Chang L, Daly C, Miller DM, et al. Permeabilised skeletal muscle reveals mitochondrial deficiency in malignant hyperthermia-susceptible individuals. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):613–621. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.010
6. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 1994;80(4):771–779. doi: 10.1097/0000542-199404000-00008
7. Lie JT, Holley KF, Kampa WR, et al. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia. *Proc Mayo Clin.* 1971;46(5):319–327.

ОБ АВТОРАХ

* **Давыдова Злата Вячеславовна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-8230>;
eLibrary SPIN: 7016-7086; e-mail: zлата.davydova@rambler.ru

Аничков Николай Мильевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-7881>;
eLibrary SPIN: 5222-7003; e-mail: anichkov@bk.ru

Калинина Елена Юрьевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>;
eLibrary SPIN: 1176-5739; e-mail: drkalinina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Zlata V. Davydova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2, Litovskay street, Saint-Peterburg, 194100, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6673-8230>;
eLibrary SPIN: 7016-7086; e-mail: zлата.davydova@rambler.ru

Nikolai M. Anichkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-7881>;
eLibrary SPIN: 5222-7003; e-mail: anichkov@bk.ru

Elena Yu. Kalinina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>;
eLibrary SPIN: 1176-5739; e-mail: drkalinina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Щербакова Екатерина Васильевна;ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-1535>;eLibrary SPIN: 7685-0130; e-mail: maestrovody@mail.ru**Ягмуров Ораз Джумаевич, д.м.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-6043>;eLibrary SPIN: 7765-8978; e-mail oraz.yagmurov@gmail.com**Ekaterina V. Shcherbakova;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3818-1535>;eLibrary SPIN: 7685-0130; e-mail: maestrovody@mail.ru**Oraz D. Yagmurov, MD, Dr. Sci. (Med.);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1822-6043>;eLibrary SPIN: 7765-8978; e-mail oraz.yagmurov@gmail.com