

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

3
2020

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 3 (2020)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**Маринкин И.О.**, проф. (Россия)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****Поспелова Т.И.**, проф. (Россия)**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА****Кузнецова В.Г.**, проф. (Россия)**Савченко С.В.**, проф. (Россия)**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ****Максимова Е.А.** (Россия)**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ****Афтанас Л.И.**, акад. РАН (Россия)**Вагнеленер Ф.**, проф. (Германия)**Власов В.В.**, акад. РАН (Россия)**Воевода М.И.**, акад. РАН (Россия)**Громб С.**, проф. (Франция)**Дорофеев С.Б.**, канд. мед. наук (Россия)**Дыгай А.М.**, акад. РАН (Россия)**Жданов В.В.**, проф. (Россия)**Мюир Х.А.**, проф. (США)**Нильсон П.М.**, проф. (Швеция)**Ружичка Т.**, проф. (Германия)**Семенов В.М.**, проф. (Беларусь)**Федерико М.**, проф. (Италия)**Черных Е.Р.**, акад. РАН (Россия)**Шайдаров М.З.**, проф., чл.-кор. НАН РК
(Казахстан)**Шкурупий В.А.**, акад. РАН (Россия)**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****Marinkin I.O.**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****Pospelova T.I.**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF****Kuznetsova V.G.**, Prof. (Russia)**Savchenko S.V.**, Prof. (Russia)**EXECUTIVE SECRETARY****Maksimova E.A.** (Russia)**EDITORIAL COUNCIL****Aftanas L.I.**, Academician of RAS (Russia)**Wagenlehner F.**, Prof. (Germany)**Vlasov V.V.**, Academician of RAS (Russia)**Voevoda M.I.**, Academician of RAS (Russia)**Gromb S.**, Prof. (France)**Dorofeev S.B.**, Cand. Sci. (Med.) (Russia)**Dygay A.M.**, Academician of RAS (Russia)**Zhdanov V.V.**, Prof. (Russia)**Muir H.A.**, Prof. (USA)**Nilsson P.M.**, Prof. (Sweden)**Ruzicka T.**, Prof. (Germany)**Semenov V.M.**, Prof. (Belarus)**Federico M.**, Prof. (Italy)**Chernykh E.R.**, Academician of RAS (Russia)**Shaydarov M.Z.**, Prof., Corresponding Member of NAS RK
(Kazakhstan)**Shkurupiy V.A.**, Academician of RAS (Russia)**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Биттер И.**, проф. (Венгрия)**Бьерклунд Йохансен Т.Е.**, проф. (Норвегия)**Галицкий Ф.А.**, проф. (Казахстан)**Генералов И.И.**, проф. (Беларусь)**Зонова Е.В.**, проф. (Россия)**Карабинцева Н.О.**, проф. (Россия)**Климонтов В.В.**, проф. (Россия)**Ковынев И.Б.**, проф. (Россия)**Кондюрина Е.Г.**, проф. (Россия)**Кохно В.Н.**, проф. (Россия)**Краснов В.А.**, проф. (Россия)**EDITORIAL BOARD****Bitter I.**, Prof. (Hungary)**Bjerkklund Johansen T.E.**, Prof. (Norway)**Galitsky F.A.**, Prof. (Kazakhstan)**Generalov I.I.**, Prof. (Belarus)**Zonova E.V.**, Prof. (Russia)**Karabinceva N.O.**, Prof. (Russia)**Klimontov V.V.**, Prof. (Russia)**Kovynev I.B.**, Prof. (Russia)**Kondyurina E.G.**, Prof. (Russia)**Kohno V.N.**, Prof. (Russia)**Krasnov V.A.**, Prof. (Russia)

Кривцова Л.А., проф. (Россия)
Кульчавеня Е.В., проф. (Россия)
Логвинов С.В., проф. (Россия)
Мадонов П.Г., проф. (Россия)
Надеев А.П., проф. (Россия)
Новоселов В.П., проф. (Россия)
Овчинников А.А., проф. (Россия)
Осипенко М.Ф., проф. (Россия)
Петрек М., проф. (Чехия)
Потеряева Е.Л., проф. (Россия)
Соколова Т.М., проф. (Россия)
Хрянин А.А., проф. (Россия)
Чернов М.Ф., проф. (Япония)
Черных В.В., проф. (Россия)
Чикинев Ю.В., проф. (Россия)
Шпагина Л.А., проф. (Россия)
Яхонтов Д.А., проф. (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

Krivtsova L.A., Prof. (Russia)
Kulchavenya E.V., Prof. (Russia)
Logvinov S.V., Prof. (Russia)
Madonov P.G., Prof. (Russia)
Nadeev A.P., Prof. (Russia)
Novoselov V.P., Prof. (Russia)
Ovchinnikov A.A., Prof. (Russia)
Osipenko M.F., Prof. (Russia)
Petrek M., Prof. (Czechia)
Poteryaeva E.L., Prof. (Russia)
Sokolova T.M., Prof. (Russia)
Hryanin A.A., Prof. (Russia)
Chernov M.F., Prof. (Japan)
Chernykh V.V., Prof. (Russia)
Chikinev Yu.V., Prof. (Russia)
Shpagina L.A., Prof. (Russia)
Yahontov D.A., Prof. (Russia)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске**
Войтко М.С., Шебуняева Я.Ю., Мезит Е.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Хальзов К.В., Поспелова Т.И.
- Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина**
Быкова А.В., Быков В.В., Мотов В.С., Леонов К.А., Венгерровский А.И.
- Влияние гепарина и этанола на активность лактатдегидрогеназы в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс**
[Хомутов А.Е.], Лизунова А.С.
- Совершенствование интенсивной терапии у пациентов с острым отравлением психодислептиками**
Лодягин А.Н., Рахманова Е.А., Попова Е.А., Батоцыренов Б.В., Попов А.А., Большакова М.А., Рахманов Р.М.
- Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии**
Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Клочин В.Д., Овсянко Е.В., Логинова А.Б., Ляшенко С.Л.
- Динамика вегетативных реакций в процессе тренировки у спортсменов силовых и игровых видов спорта**
Крылова И.Ф., Куликов В.Ю., Пиковская Н.Б., Коленчиди Т.В., Поветьев И.И.
- Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики**
Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Кливер Е.Э.
- Изменения структурной организации фибробластов десен больных хроническим гингивитом после воздействия постоянного электрического тока**
Самойлов К.О.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Campylobacter*-инфекцией у детей: два клинических случая**
Карпович Г.С., Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпов М.А., Извекова И.Я., Сурдина Т.Г., Ениватова Л.И., Кузнецова В.Г.

ОБЗОРЫ

- Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть течения сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии**
Стрельцова Е.И., Пешкова И.В., Саматов И.Ю., Валеева В.А., Верещагин Е.И.
- Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма**
Абдукадилова Н.Б., Раббимова Д.Т., Хаятова З.Б.

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment over ten-year period in Novosibirsk**
Voytko M.S., Shebunyaeva Y.Yu., Mezit E.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N., Khalzov K.V., Pospelova T.I.
- Pharmacokinetic parameters of an ester derivative of indomethacin**
Bykova A.V., Bykov V.V., Motov V.S., Leonov K.A., Vengerovskii A.I.
- Effect of heparin and ethanol on the activity of lactate dehydrogenase in mitochondrial and cytoplasmic rat liver cell fractions**
[Khomutov A.E.], Lizunova A.S.
- Further development of intensive care in patients with acute psychodysleptic poisoning**
Lodyagin A.N., Rakhmanova E.A., Popova E.A., Batotzyrenov B.V., Popov A.A., Bolshakova M.A., Rakhmanov R.M.
- Etiological and pathomorphological characteristics of congenital pneumonia**
Nadeev A.P., Karpov M.A., Abyshv A.A., Klochin V.D., Ovsyanko E.V., Loginova A.B., Lyashenko S.L.
- Strength and games-based sports athletes' vegetative reaction dynamics during the training process**
Krylova I.F., Kulikov V.Yu., Pikovskaya N.B., Kolenchidi T.V., Povet'ev I.I.
- Quality of life of CHD patients with normal and moderately lowered left ventricular ejection fraction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty**
Kliver E.N., Cherniavsky A.M., Kliver E.E.
- Changes in the structure of gingival fibroblasts of patients with chronic gingivitis after a direct electric current stimulation**
Samoilov K.O.

CLINICAL CASE

- Campylobacter*-associated hemolytic uremic syndrome in children: two case histories**
Karpovich G.S., Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpov M.A., Izvekova I.Ya., Surdina T.G., Enivatova L.I., Kuznetsova V.G.

REVIEWS

- Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy**
Streltsova E.I., Peshkova I.V., Samatov I.Yu., Valeeva V.A., Vereshchagin E.I.
- The role of connective tissue dysplasias in pathology of various body systems**
Abdukadirova N.B., Rabbimova D.T., Khayatova Z.B.

Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске

Войтко М.С.¹, Шебуняева Я.Ю.¹, Мезит Е.В.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.², Хальзов К.В.¹, Поспелова Т.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск)

Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment over ten-year period in Novosibirsk

Voytko M.S.¹, Shebunyaeva Y.Yu.¹, Mezit E.V.¹, Kovynev I.B.¹, Nechunaeva I.N.², Khalzov K.V.¹, Pospelova T.I.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Оценить долгосрочные результаты терапии за 10-летний период у больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) в г. Новосибирске.

Материалы и методы. В исследование включены 362 пациента с кЛХ, наблюдавшиеся в гематологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2018 г.

Результаты. Десятилетняя и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных кЛХ на ранних стадиях (I и II) составила 95.1 и 98 % соответственно, у больных с III и IV стадиями — 89.2 и 90.5 % соответственно. Безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных с I, II стадией была равна 85 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — 66.5 % ($p = 0.01$). Показатели выживаемости больных кЛХ с благоприятным прогнозом заболевания в течение 5 и 10 лет после лечения оказались равны 100 %, тогда как у пациентов с неблагоприятным прогнозом эти значения составили 91.7 и 88.9 % соответственно. Пятилетняя БРВ в группе больных с благоприятным прогнозом составила 95 %, 10-летняя — 91 %, у больных с неблагоприятным прогнозом — 80.8 и 70 % соответственно ($p = 0.001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высоком проценте выживаемости больных кЛХ и сопоставимы с результатами других исследовательских групп. Так, показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при использовании комбинированных методов превышают 95 и 80 % соответственно. Определение перспектив улучшения результатов терапии диктует необходимость продолжить дальнейший научный поиск оптимальных риск-адаптированных программ лечения кЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

ABSTRACT

Aim of the research. To assess the long-term results of therapy over 10 years in patients with classical Hodgkin's lymphoma (cHL) in Novosibirsk.

Materials and Methods. The study included 362 patients with cHL who were followed up in the Hematology Department of the City Clinical Hospital No. 2 in Novosibirsk from January 2008 to December 2018.

Results. Ten-year and 5-year overall survival (OS) in patients with early-stage (I and II) cHL was 95.1 and 98% respectively, in patients with stages III and IV — 89.2 and 90.5% respectively. Relapse-free survival (RFS) of the I and

Поступила 16.06.2020
Принята 15.07.2020

*Автор, ответственный за переписку

Войтко Мария Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

Received 16.06.2020
Accepted 15.07.2020

*Corresponding author

Voytko Mariya Sergeyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: voytko.marie@yandex.ru

II stage patients was equal to 85%, while in patients with stage III and IV — 66.5% ($p = 0.01$). The survival rates of patients with cHL with a favorable prognosis within 5 and 10 years after treatment were equal to 100%, while in patients with a poor prognosis these values were 91.7 and 88.9% respectively. Five-year RFS in patients with a favorable prognosis was 95%, ten-year RFS — 91%, in patients with a poor prognosis — 80.8 and 70% respectively ($p = 0.001$).

Conclusion. The findings indicate a high percentage of survival in patients with cHL and are comparable with the results of other research teams. Thus, the indicators of 5-year overall and relapse-free survival when using combined methods exceed 95 and 80% respectively. Determination of the prospects for improving treatment results dictates the need to continue further scientific search for optimal risk-adapted cHL treatment regimens.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, overall survival, relapse-free survival.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточное злокачественное новообразование лимфоидной ткани, субстратом которого являются немногочисленные опухолевые многоядерные клетки Березовского — Рид — Штернберга (БРШ) и мононуклеарные клетки Ходжкина, расположенные среди преобладающего реактивного клеточного микроокружения, представленного Т-лимфоцитами, макрофагами, НК-клетками, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами [1]. Заболевание является относительно редкой патологией (2.2 случая на 100 000 населения в год), тем не менее в возрастной категории от 20 до 30 лет ЛХ считается одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания [2]. Лимфома Ходжкина включает в себя две отдельных нозологических единицы: классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) и нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Морфологически выделяют 4 гистологических варианта кЛХ: нодулярный склероз I и II типа, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение и вариант, богатый лимфоцитами, которые характеризуются единым иммунофенотипом, представленным следующими маркерами: CD 30+, CD 15+, CD 20–/+, экспрессирующимися в 20–40 % случаев, CD 45–, PAX 5+ со слабой экспрессией, BoB 1–, Oct-2– (или окрашивание в части клеток) [1]. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, перед началом терапии пациенты с кЛХ распределяются на прогностические группы, согласно критериям Германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin's Lymphoma Group — GHSG) (табл. 1).

С целью выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивной полихимиотерапии, используется международный прогностический индекс (МПИ) (табл. 2).

INTRODUCTION

Hodgkin's lymphoma (HL) is B-cell malignant neoplasm of lymphoid tissue. Its substrate is the few Reed-Sternberg tumor multinucleated cells (RS) and Hodgkin's mononuclear cells located among the predominant reactive cellular microenvironment, represented by T-lymphocytes, macrophages, NK-cells, eosinophilic and neutrophilic granulocytes [1]. The disease is a relatively rare pathology (2.2 cases per 100 000 population annually); nevertheless, HL is considered a social concern being one of the most common malignant tumors in the age group from 20 to 30 years [2]. Hodgkin's lymphoma consists of two distinct nosological categories: classical Hodgkin's lymphoma (cHL) and nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. Morphologically, 4 histological variants of cHL are distinguished: nodular sclerosis (grade 1 and grade 2) HL, mixed cellularity HL, lymphocyte-depleted HL and lymphocyte-rich HL, which are characterized by a unique immunophenotype represented by the following markers: CD 30+, CD 15+, CD 20–/+, expressed in 20–40% of cases, CD 45–, PAX 5+ with weak expression, BoB 1–, Oct-2– (or staining in some cells) [1]. Following the clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, before starting therapy, patients with cHL are assigned to prognostic groups based on the criteria of the German Hodgkin's Lymphoma Group (GHLG) (Table 1).

To choose patients, who require more intensive chemotherapy, we used the International Prognostic Index (IPI) (Table. 2).

To provide optimal therapy in this group of patients, predictive models to identify patients with a high or low risk of relapse, along with positron emission tomography (PET) are used. Thus, first-line therapy for patients with early stages of HL without risk factors and having favorable prognosis consists of 2–4 courses of polychemotherapy (PCT) ac-

Таблица 1. Прогностические группы для выбора терапии при КЛХ согласно критериям GHSG
Table 1. Prognostic groups for the choice of therapy for cHL according to the GHSG criteria

Группа / Group	Критерии по GHSG Criteria for GHSG
Ранние стадии, благоприятный прогноз Early stages, a favourable prognosis	Стадии I–II без факторов риска Stages I–II without risk factors
Ранние стадии, неблагоприятный прогноз Early stages, poor prognosis	Стадии I–II с факторами риска C или D, но без факторов риска A и B Stages I–II with risk factors C or D, but no risk factors A and B
Распространенные стадии Advanced stages	Стадии I–II с факторами риска A и B, стадии III–IV Stages I–II with risk factors A and B, stages III–IV

Примечание. Факторы риска:

A — массивное средостение (максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки).

B — стадия E.

C — ускорение СОЭ (СОЭ > 30 мм/ч при стадии B и > 50 мм/ч при стадии A по Панченкову (>35 мм/ч или >65 мм/ч по Вестергрену).

D — ≥3 областей лимфатических коллекторов.

Note. Risk factors:

A — bulky mediastinal mass (the maximum diameter of the tumor is more than 1/3 of the maximum diameter of the chest on an anteroposterior chest radiograph).

B — stage E.

C — elevated ESR (ESR > 30 mm/h at stage B and > 50 mm/h at stage A according to Panchenkov (>35 mm/h or >65 mm/h according to Westergren).

D — ≥3 nodal areas.

Разработка прогностических моделей для выявления пациентов с высоким или низким риском развития рецидива, наряду с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ), используется для обеспечения оптимальной терапии у данной группы пациентов. Так, в качестве терапии первой линии у больных с ранними стадиями ЛХ без факторов риска с благоприятным прогнозом назначаются 2–4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения [3].

Больным моложе 50 лет с наличием В-симптомов, а также с МПИ 3–7 баллов необхо-

дительно ABVD protocol (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) followed by radiotherapy (RT) at a total focal dose of 30 Gy to the area of the initial lesion [3].

Patients under 50 years of age with B-symptoms, as well as with the IPI of 3–7 points, need an intensified treatment regimen: 8 cycles of BEACOPP-14 (cyclophosphamide, adriablastin, vepezide, procarbazine, prednisolone, bleomycin, vincristine), or 6 cycles of BEACOPP escalated, or 6 cycles of EACOPP-14 (without bleomycin) followed by RT (total focal dose (TFD) 30–36 Gy) for residual tumor masses above 2.5 cm.

Таблица 2. Международный прогностический индекс для КЛХ
Table 2. International prognostic index for cHL

Фактор / Factor*	Значение / Value
Альбумин / Albumen	<40 г/л <40 g/l
Гемоглобин / Hemoglobin	<10.5 г/дл <10.5 g/dl
Пол / Sex	Мужской / Male
Возраст / Age	≥45 лет / ≥45 years
Стадия / Stage	IV
Лейкоцитоз / Leukocytosis	≥15 000/мм ³ ≥15 000/mm ³
Лимфопения / Lymphopenia	<8 % при подсчете формулы крови или <600/мм ³ <8 % when calculating blood count or <600/mm ³

* Каждый фактор = 1 балл.
Each factor = 1.

димо проводить интенсифицированные программы лечения: 8 циклов BEACOPP-14 (циклофосфан, адрибластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин, винкристин), или 6 циклов BEACOPP escalated, или 6 циклов EACOPP-14 (без блеомицина) с последующей ЛТ (суммарная очаговая доза (СОД) 30–36 Гр) на резидуальные опухолевые массы размером 2.5 см и более.

У пациентов в возрасте 50–60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3–7 баллов проводится 8 циклов BEACOPP-14 или 6 циклов EACOPP-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2.5 см (СОД 30–36 Гр).

Больные с рецидивирующим течением заболевания нуждаются в проведении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). С целью определения химиочувствительности неопластических клеток, уменьшения объема опухоли и мобилизации стволовых клеток перед этапом ВДХТ проводится терапия II линии по схемам DHAP (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, дексаметазон) или по другим альтернативным схемам [3].

Пациентам с рецидивом кЛХ после ВДХТ с аутоТГСК, а также больным — не кандидатам на аутоТГСК рекомендуется использование таргетной терапии — моноклональные анти-CD30+ антитела брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек пембролизумаба или ниволумаба в монорежиме до прогрессирования или непереносимой токсичности [3].

За последние два десятилетия успехи в комбинированной терапии и появление таргетных препаратов позволяют достичь 80–95 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) даже при распространенных стадиях заболевания [4]. Однако у 15 % больных ЛХ развивается рефрактерность к первичной терапии или возникают ранние рецидивы после ее проведения [5]. Достижение высоких показателей выживаемости и контроль токсичности являются определяющим вопросом для гематологического сообщества. В связи с появлением инновационных таргетных методов терапии ЛХ информация об эффективности лечения требует обновления и имеет особую ценность, если получена из реальной клинической практики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить долгосрочные результаты терапии за 10-летний период у больных кЛХ в г. Новосибирске в реальной клинической практике.

Patients aged 50–60 years without severe comorbid diseases with the IPI of 3–7 points have 8 cycles of BEACOPP-14 or 6 cycles of EACOPP-14, followed by radiation of residual tumor masses of 2.5 cm or more (TFD 30–36 Gy).

Patients with a recurrent course of the disease need high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT). To determine the chemosensitivity of neoplastic cells, reduce the tumor volume and mobilize stem cells before the HDCT stage, line II therapy is carried out according to the DHAP (dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin), IGEV (ifosfamide, gemcitabine, etoposide, dexamethasone) or other alternative regimens [3].

Patients with recurrent cHL after HDCT with autoHSCT, as well as patients who are not candidates for autoHSCT, are recommended targeted therapy — monoclonal brentuximab vedotin anti-CD30+ antibodies and inhibitors of immune checkpoints of pembrolizumab or nivolumab in monomode until progression or intolerable toxicity [3].

Over the past two decades, advances in combination therapy and the emergence of targeted drugs make it possible to achieve 80–95% of the 5-year overall survival (OS) even in advanced stages of the disease [4]. However, 15% of HL patients develop refractoriness to primary therapy or have early relapses after the treatment [5]. Achieving high survival rates and controlling toxicity are critical issues for the hematological community. In connection with the emergence of innovative targeted HL therapies, information on the effectiveness of treatment requires updating and is of particular value if it is obtained from real clinical practice.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the long-term results of therapy over 10 years in patients with cHL in Novosibirsk in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

Study design: a retrospective study based on data from the hospital register and outpatient records of the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 in the city of Novosibirsk. The study protocol was approved by the local ethics committee of Novosibirsk State Medical University (protocol No. 111 of November 29, 2018). All examined patients agreed to participate in the study.

The analysis included 362 patients with cHL who were followed up and received therapy in the

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное исследование по данным госпитального регистра и амбулаторных карт гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (ГКБ № 2) г. Новосибирска. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 111 от 29.11.2018). Все обследуемые пациенты дали согласие на участие в исследовании.

В анализ включены 362 пациента с кЛХ, наблюдавшиеся и получавшие терапию в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска с января 2008 г. по декабрь 2018 г. Клинический диагноз у всех больных установлен на основании стандартных критериев диагностики кЛХ, гистологический и иммуногистохимический диагноз подтверждался в патолого-анатомическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска. Возраст больных во время лечения ЛХ был в диапазоне от 11 лет до 81 года (медиана возраста начала заболевания составила 33 (26; 44) года). Пациентов женского пола было 213 (58.8 %), мужского — 149 (41.2 %) чел.

Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией Ann Arbor (в дополнении Cotswolds 1988 г.). В зависимости от распространенности опухолевого процесса больные распределялись следующим образом: I стадия — 6 (1.6 %) чел., стадия II — 144 (39.8 %), стадия III — 115 (31.8 %), стадия IV — 97 (26.8 %) чел. При анализе гистологических вариантов кЛХ было установлено: у 189 (52.2 %) пациентов выявлен нодулярный склероз I и II типов; у 153 (42.3 %) — смешанно-клеточный вариант; вариант, богатый лимфоцитами, был диагностирован у 12 (3.3 %) обследуемых; лимфоидное истощение — у 8 (2.2 %) чел. Большая опухолевая масса (bulky disease) диагностирована у 118 (32.5 %) пациентов, спленомегалия — у 33 (9.1 %) больных. Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 71 (19.6%) пациента. Наиболее частой локализацией ЭП были легкие ($n = 31$, 43.7 %) и печень ($n = 16$, 22.5 %). Реже наблюдались поражения мягких тканей ($n = 13$, 18.3 %), костей ($n = 8$, 11.3 %) и костного мозга ($n = 3$, 4.2 %).

Больные кЛХ были распределены на прогностические группы согласно критериям GHLG, в соответствии с которыми выделяли пациентов с ранними стадиями с благоприятным прогнозом ($n = 88$, 24.3 %), с ранними стадиями с неблагоприятным прогнозом ($n = 62$, 17.1 %) и

Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 in Novosibirsk from January 2008 to December 2018. The clinical diagnosis in all patients was based on standard criteria for the diagnosis of cHL. The histological and immunohistochemical diagnosis was confirmed in the Pathological and Anatomical Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2. The age of patients during HL treatment ranged from 11 to 81 years (the median age of disease onset was 33 (26; 44) years). There were 213 (58.8%) female and 149 (41.2%) male patients.

The disease was staged according to the Ann Arbor classification (Cotswolds 1988 modification). Depending on the tumor progression, patients were distributed as follows: stage I — 6 (1.6%) individuals, stage II — 144 (39.8 %), stage III — 115 (31.8%), stage IV — 97 (26.8%) individuals. The histological variants analysis of cHL revealed: 189 (52.3%) patients with grade I and grade II nodular sclerosis HL, 153 (42.3%) patients with mixed cellularity HL, 12 (3.3%) individuals with lymphocyte-rich LH, 8 (2.2%) individuals with lymphocyte-depleted LH. A large tumor mass (bulky disease) was diagnosed in 118 (32.5%) patients, splenomegaly — in 33 (9.1%) patients. Extranodal involvement (EI) was observed in 71 (19.6%) patients. The most frequent sites of EI were lungs ($n = 31$, 43.7%) and liver ($n = 16$, 22.5%). Lesions of soft tissues ($n = 13$, 18.3%), bones ($n = 8$, 11.3%) and bone marrow ($n = 3$, 4.2%) were less common.

Patients with cHL were divided into prognostic groups according to the GHLG criteria: patients with early stages with favorable prognosis ($n = 88$, 24.3%), patients with early stages with poor prognosis ($n = 62$, 17.1%) and patients with advanced stages of cHL ($n = 212$, 58.6%).

All patients received standard first-line PCT. As first-line therapy, 90 (24.9%) patients were prescribed ABVD regimen, a combination of ABVD and BEACOPP regimens was used in 33 (9.1%) patients, 124 (34.2%) patients received the standard BEACOPP regimen, 60 (16.6%) patients received BEACOPP-14 and BEACOPP escalated regimens, 12 (3.3%) people were treated according to the COPP protocol. Forty-three patients (11.9%) received treatment according to other protocols (AVD, CHOP, R-CHOP, EACOPP, CVPP, ACV, COPDIC, DAL-HD-2002, of which 4 patients were not provided with information due to a change of residence) (Fig. 1).

Radiation therapy was performed on 224 (61.9%) patients with cHL. In most of them

пациентов с распространенными стадиями КЛХ ($n = 212$, 58.6 %).

Все исследуемые получили стандартную ПХТ I линии. В качестве терапии первой линии 90 (24.9 %) пациентам назначали режим АВВД, комбинация схем АВВД и ВЕАСОРР была использована у 33 (9.1 %) обследуемых, стандартный режим ВЕАСОРР получили 124 (34.2 %) пациента, 60 (16.6 %) больным проведен режим ВЕАСОРР-14 и ВЕАСОРР escalated, по протоколу СОПР были пролечены 12 (3.3 %) чел. Сорок три пациента (11.9 %) получали лечение по другим протоколам (АВД, ЧОП, R-ЧОП, ЕАСОРР, CVPP, АСВ, СОПДИС, DAL-HD-2002, из них у 4 больных информация не была представлена в связи со сменой места жительства) (рис. 1).

Лучевая терапия проводилась 224 (61.9 %) больным с КЛХ, среди них у большинства больных ($n = 198$, 88.4 %) СОД составила 30 Гр, у 26 (11.6 %) пациентов СОД на зоны исходного поражения равнялась 36 Гр. Лучевая терапия на область шейно-надключичных лимфатических узлов и верхнего средостения назначалась 203 (90.6 %) пациентам, 21 (9.4 %) больной получил ЛТ на анатомические области, расположенные ниже диафрагмы.

Во второй линии терапии нуждались 84 (23.2 %) обследуемых из общего числа больных: ПХТ по протоколу DHAP проведена 48 (13.2 %) пациентам, по протоколу ESHAP — 30 (8.3 %), терапия по другим схемам (Dexa-BEAM, PECC, CEVD, ProMACE-CytaBOM) — 6 (1.6 %) больным. ВДХТ с аутоТГСК проведена у 18 (5%) чел.

($n = 198$, 88.4 %), TFD was 30 Gy. In 26 (11.6%) patients, TFD on the original lesion area was 36 Gy. Radiation therapy for cervical region, supraclavicular lymph nodes and the upper mediastinum was administered to 203 (90.6 %) patients, 21 (9.4 %) patients received radiation therapy to the anatomical areas located below the diaphragm.

84 (23.2%) patients needed the second-line therapy, 48 (13.2%) of total number of patients received PCT according to DHAP protocol, 30 (8.3%) according to ESHAP protocol, therapy according to other regimens (DexaBEAM, PECC, CEVD, ProMACE-CytaBOM) had 6 (1.6%) patients. HDCT with autoHSCT was performed in 18 (5%) individuals.

Considering that the study was conducted during 2008–2018, patients were restaged according to the results of computed tomography/multislice computed tomography (CT/MSCT). Positron emission tomography, combined with CT (PET/CT), during the specified period was performed for a small number of patients (37 people) in Krasnoyarsk under the Compulsory Medical Insurance quotas, however, only the examination itself was paid, while the patient covered the travel expenses. Due to the small size of the group that underwent PET/CT, these results are not analyzed in our study. Since December 2019, the PET/CT study is conducted in Novosibirsk and has now become available to all patients with lymphoproliferative diseases.

Polychemotherapy in the examined group led to an optimal response in 342 (94.4%) patients, of them 179 (52.3%) patients had partial remission

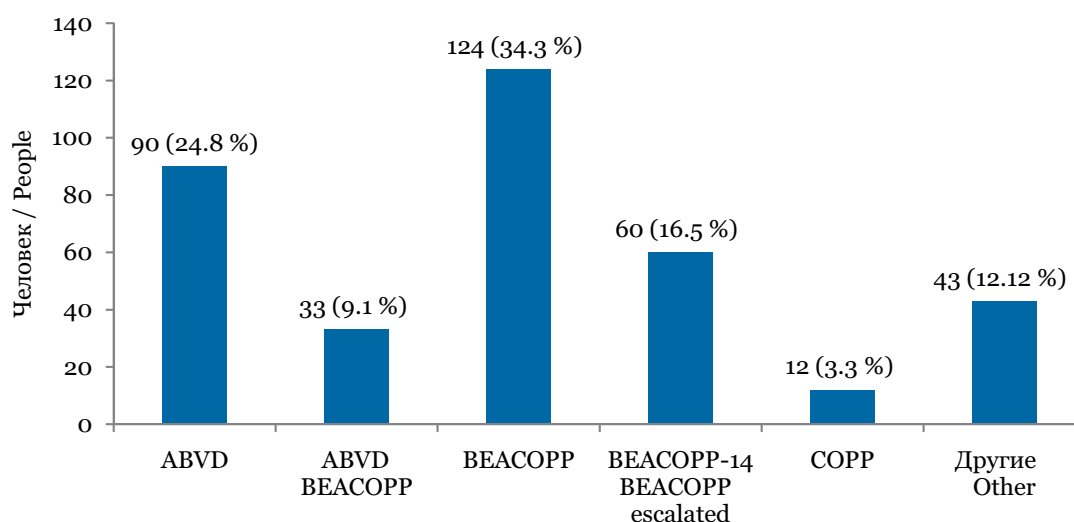


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от выбора терапии I линии
Fig. 1. Distribution of patients depending on the choice of first-line therapy

Учитывая, что исследование проводилось в течение 2008–2018 гг., рестадирование пациентов осуществлялось по результатам компьютерной томографии/мультиспиральной компьютерной томографии (КТ/МСКТ). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), в указанный период времени проведена небольшому количеству больных (37 чел.) в г. Красноярске по квотам ОМС, однако оплачивалось только само исследование, тогда как расходы на дорогу пациент брал на себя. В связи с малочисленностью группы, которой проводилась ПЭТ/КТ, в настоящем исследовании данные результаты не анализируются. Начиная с декабря 2019 г. исследование ПЭТ/КТ проводится в г. Новосибирске, и в настоящее время стало доступно всем пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями.

Полихимиотерапия у обследуемой группы больных приводила к достижению оптимального ответа у 342 (94.4 %) пациентов, из их числа: частичная ремиссия (ЧР) отмечалась у 179 (52.3 %) больных, полная клинико-гематологическая ремиссия (ПКГР) — у 140 (40.9 %) больных, стабилизация состояния достигнута у 23 (6.8 %) пациентов. Под ПКГР понималось полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики. За критерии ЧР принимали уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее, чем на 50 %. Под стабилизацией состояния (Ст) понималась ситуация, когда показатели опухоли у больных кЛХ не соответствовали ни критериям ПКГР или ЧР, ни критериям прогрессирования. Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст) характеризовались появлением новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1.5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, 2011, США). Для определения показателей эффективности проведенной терапии использовались общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ соответственно). Кривые выживаемости строились по методу Каплана — Майера. Общая выживаемость рассчитывалась как время от даты начала терапии I линии до даты смерти или даты последнего визита. За БРВ принимали период от начала терапии до даты на-

(PR), 140 (40.9%) patients had complete clinical and hematological remission (CCHR), 23 (6.8%) patients achieved stabilization of the condition. CCHR was understood as the complete disappearance of all manifestations of the disease, including those detected using laboratory and radiation diagnostic methods. A reduction in the sum of diameters of all measured foci (lymph nodes and/or foci of extranodal lesions) by at least 50% was taken as the CR criteria. Stabilization of the condition (Sc) was understood as a situation when the tumor indices in patients with cHL did not meet either the criteria for CCHR or PR or the criteria for progression. Relapse (after PR) or progression (after PR or Sc) was characterized by the appearance of new foci (enlargement of lymph nodes or masses of extranodal localizations) more than 1.5 cm in greatest dimension during the treatment or after its completion.

Statistical processing was carried out using the STATISTICA 10.0 software (StatSoft Inc, 2011, USA). To determine the effectiveness of the conducted therapy we used such indicators as overall and relapse-free survival rates (OS and RFS respectively). Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method. Overall survival was calculated as the time from the beginning of first-line therapy to the date of death or the date of the last visit. The period from the start of therapy to the beginning of second-line therapy (relapse) was taken as RFS. The critical level of significance when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

From January 2008 to December 2018, 362 patients with cHL were treated at the Hematology Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, while the incidence of the disease remained relatively constant. On average, 32.9 (25–42) new cases were detected annually. In men, 14.9 (8–24) new cases were diagnosed annually, in women — 18 (11–24) (Fig. 2).

Depending on the tumor progression (according to *Cotswolds*' modification of Ann Arbor classification) overall survival in a sample group of patients with early and advanced stages differed significantly (Fig. 3). Thus, the overall 3-year and 5-year survival in patients with early (I and II) stages was 98%, 10-year — 95.1%, and in patients with advanced stages (III–IV) these indicators were equal — 93.5, 90.5 and 89.2% respectively. The ten-year RFS in patients with early stages was 85%, while in patients with stages III and IV it was 66.5% ($p = 0.01$).

чала терапии II линии (рецидива). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С января 2008 по декабрь 2018 г. в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска проходили терапию 362 пациента с кЛХ, при этом частота выявления заболевания оставалась сравнительно постоянной. В среднем ежегодно выявлялось 32.9 (25–42) новых случая. У мужчин новых случаев ежегодно диагностировалось 14.9 (8–24), у женщин — 18 (11–24) (рис. 2).

В зависимости от распространенности опухолевого процесса (по Ann Arbor/Cotswolds) общая выживаемость в выборке больных с ранними и распространенными стадиями достоверно различалась (рис. 3). Так, общая 3-летняя и 5-летняя выживаемость у пациентов с ранними (I и II) стадиями составила 98 %, 10-летняя — 95.1 %, а у пациентов с распространенными стадиями (III–IV) эти показатели были равны — 93.5, 90.5 и 89.2 % соответственно. Десятилетняя БРВ у больных с ранними стадиями была равна 85 %, в то время как у пациентов с III и IV стадией — 66.5 % ($p = 0.01$).

При оценке эффективности терапии в зависимости от прогноза заболевания общая выживаемость ожидаемо оказалась выше в группе пациентов с благоприятным прогнозом (рис. 4). Так, показатели общей выживаемости больных

When evaluating the effectiveness of therapy depending on the disease prognosis, the overall survival rate was higher than expected in the group of patients with favorable prognosis (Fig. 4). Thus, the overall survival rates of early-stage patients with favorable prognosis of the disease were distributed evenly and within 3, 5 and 10 years after treatment, these rates were equal to 100%, while in patients with a poor prognosis, according to the GHSG criteria, these indicators were 93.9, 91.7 and 88.9% respectively. The analysis of RFS in the group of patients with favorable prognosis showed that the 3-year and 5-year RFS was equal to 95%, the 10-year RFS was 91%, the corresponding indicators in patients with poor prognosis were 88, 80.8 and 70%, respectively ($p = 0.001$).

Out of 362 cases, fatal outcome occurred in 20 (5.5%) cases. In the present study, the cause of death in 15 (4.1%) patients was the progression of HL, in 1 case (0.3%) — a secondary tumor (lung cancer), in 4 (1.1%) of the examined patients the death occurred as a result of infectious-toxic complications arising from myelotoxic agranulocytosis as a result of HDCT.

So, this paper analyzes the effectiveness of cHL treatment in the Hematology Department of Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2 for ten years (2008–2018). The frequency of HL was 2.19 per 100 thousand people per year, which is generally consistent with the research literature [2]. The study

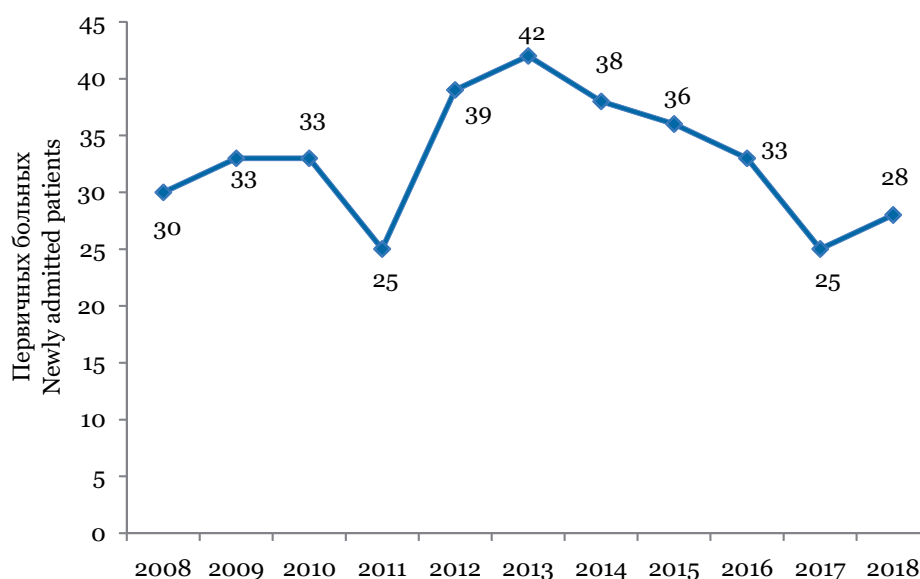


Рис. 2. Кривая заболеваемости больных кЛХ за период 2008–2018 гг.
Fig. 2. The curve of the incidence of patients with cHL for the period 2008–2018

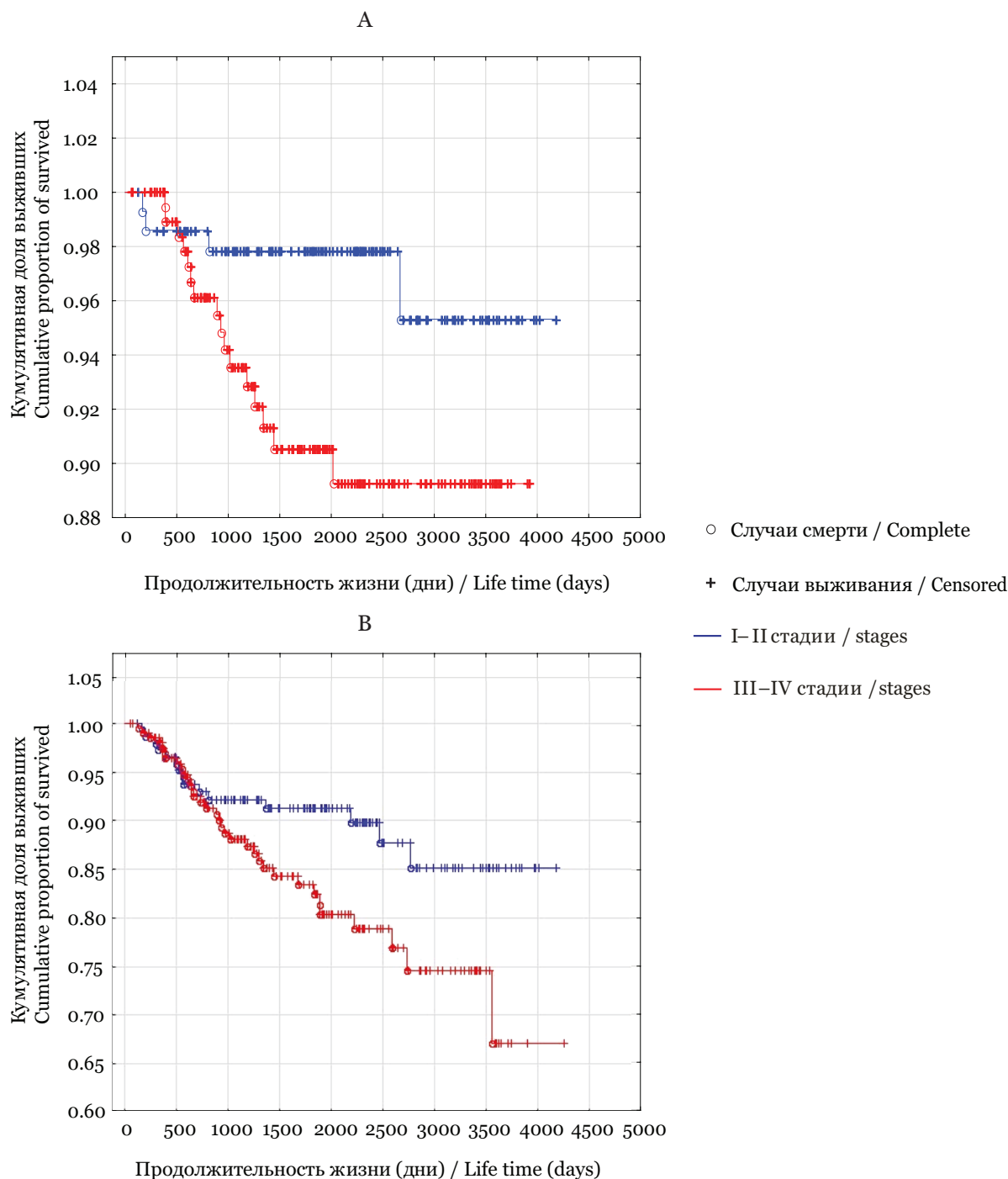


Рис. 3. Выживаемость больных КЛХ с ранними (I–II) и распространенными (III–IV) стадиями в зависимости от распространенности опухолевого процесса:

А — общая выживаемость; В — безрецидивная выживаемость
Fig. 3. Survival of cHL patients with early (I–II) and advanced (III–IV) stages depending on the tumour progression:
 А — overall survival; В — relapse-free survival

КЛХ с ранними стадиями с благоприятным прогнозом заболевания распределялись равномерно и в течение 3, 5 и 10 лет после лечения оказались равными 100 %, тогда как у пациентов с неблаго-

shows that, in general, the results of treatment of patients with HL at early and advanced stages are consistent with the data of Russian research groups [6, 7]. The highest OS values in the group of HL

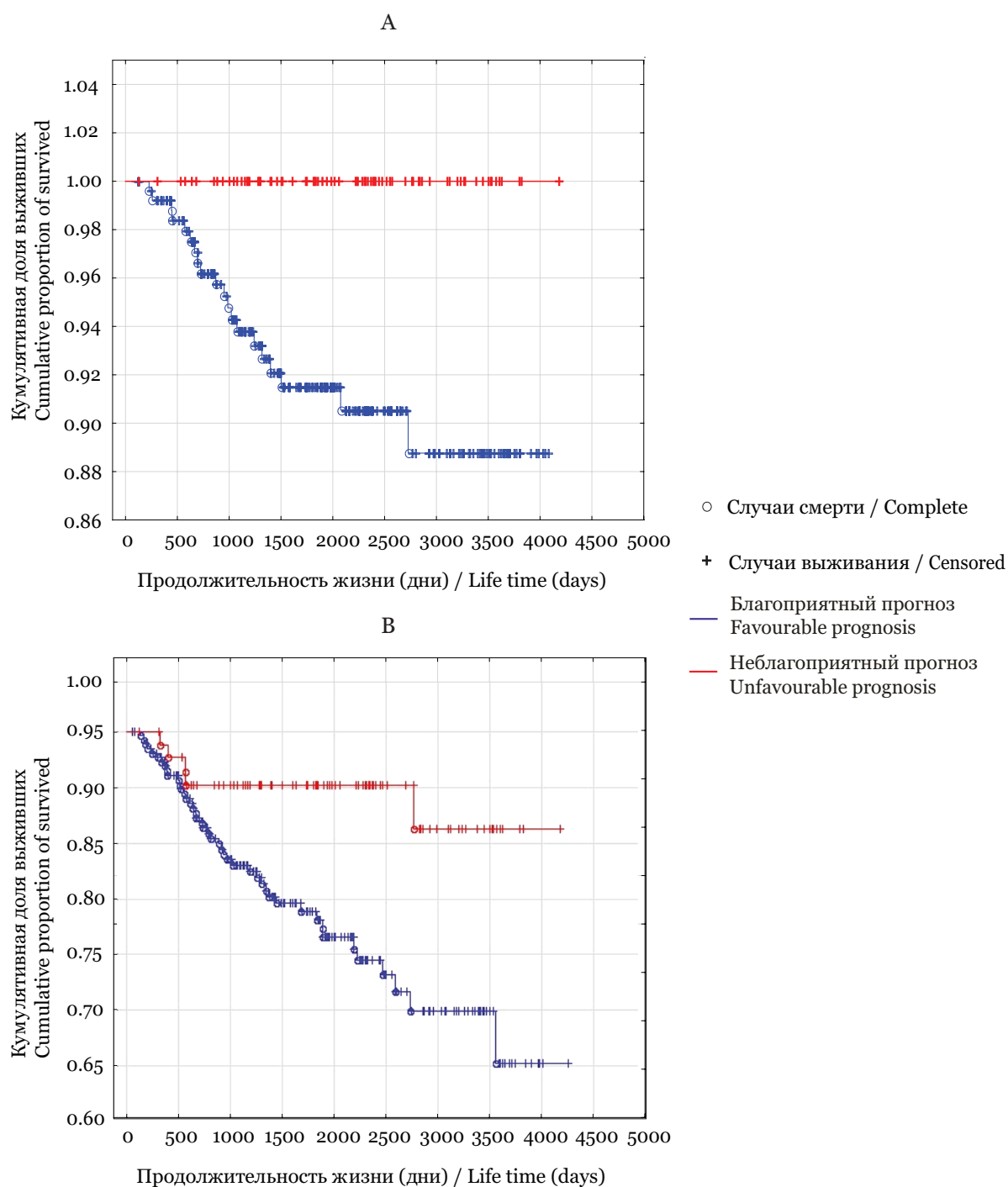


Рис. 4. Сравнение выживаемости больных КЛХ с благоприятным и неблагоприятным прогнозом:
А — общая выживаемость; В — безрецидивная выживаемость

Fig. 4. Comparison of the survival rate of cHL patients with a favourable and unfavourable prognosis:
А — overall survival; В — relapse-free survival

приятным прогнозом, согласно критериям GHLG, эти показатели составили 93,9, 91,7 и 88,9 % соответственно. Анализ БРВ в группе больных с благоприятным прогнозом показал, что 3-летняя и 5-летняя БРВ равна 95 %, 10-летняя — 91 %, соответствующие показатели среди

patients with advanced stages were shown in the HD9 and HD12 studies conducted by the German HL research group. Thus, the 15-year OS with escalated BEACOPP in the HD9 study was 81%, and the 10-year OS in the HD12 study in the intensified BEACOPP group and the 4 + 4 group (4 escalated

обследуемых с неблагоприятным прогнозом составили 88, 80.8 и 70 % соответственно ($p = 0.001$).

Из 362 случаев наблюдения летальный исход наступил в 20 (5.5 %) случаях. В настоящем исследовании причиной смерти у 15 (4.1 %) пациентов была прогрессия ЛХ, в 1 случае (0.3 %) — вторичная опухоль (рак легкого), у 4 (1.1 %) обследуемых летальный исход наступил в результате инфекционно-токсических осложнений, возникших в период миелотоксического агранулоцитоза в результате ВДХТ.

Итак, в данной работе проведен анализ эффективности лечения кЛХ на базе гематологического отделения ГКБ № 2 г. Новосибирска за десятилетний период (2008–2018 гг.). Частота ЛХ составила 2.19 на 100 тыс. населения в год, что в целом соответствует данным литературы [2]. Исследование показывает, что в целом результаты лечения больных ЛХ с ранними и распространенными стадиями согласуются с данными российских исследовательских групп [6, 7]. Наиболее высокие показатели ОВ в группе больных ЛХ с распространенными стадиями продемонстрированы в исследованиях HD9 и HD12, проводимых Германской группой по изучению ЛХ. Так, 15-летняя ОВ при использовании эскалированного BEACOPP в исследовании HD9 составила 81 %, а 10-летняя ОВ в исследовании HD12 в группе интенсифицированного BEACOPP и группе «4 + 4» (4 цикла эскалированного BEACOPP и 4 цикла стандартного BEACOPP) составила 87.3 и 86.8 % соответственно [8]. Вместе с тем, несмотря на успехи в терапии кЛХ, существует необходимость дальнейшего научного поиска оптимальных риск-адаптированных программ терапии ЛХ, расширения использования таргетной иммунотерапии в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования больных ЛХ в гематологическом отделении ГКБ № 2 г. Новосибирска за десятилетний период ежегодная частота выявления заболевания оставалась постоянной и в среднем составила 32.9 новых случая заболевания; распространенность ЛХ — 2.19 на 100 000 населения в год.

При анализе результатов лечения больных кЛХ за 10-летний период программная риск-адаптированная ПХТ позволила достичь хороших результатов как у пациентов с ранними стадиями с благоприятным прогнозом, о чем свидетельствует 3-, 5- и 10-летняя ОВ, равная 100 %, так и в группе больных с распространенными стадиями: 5- и 10-летняя ОВ — 90.5 и 89.2 % со-

ответственно; 3-, 5- и 10-летняя БРВ у больных с неблагоприятным прогнозом составила 88, 80.8 и 70 % соответственно.

CONCLUSION

According to the conducted study of HL cases at the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk) over ten years, the annual incidence of the disease remained constant and averaged 32.9 new cases of the disease; the prevalence of HL is 2.19 per 100 000 population per year.

When analyzing the treatment outcomes for cHL patients over a 10-year period, the programmed risk-adapted PCT made it possible to achieve good results both in patients with early stages with a favorable prognosis, as evidenced by 3-, 5- and 10-year OS equal to 100%, and in the group of patients with advanced stages: 5- and 10-year OS — 90.5 and 89.2% respectively; 3-, 5- and 10-year RFS in patients with poor prognosis was 88, 80.8, and 70% respectively.

However, in general clinical practice, there is still a significant frequency of therapy failures (over 10 years in the study group, the lethality rate was 5.5%), which necessitates further scientific search for optimal risk-adapted HL therapy programmes, as well as an expanded use of targeted immunotherapy in clinical practice and earlier carrying out the autoHSCT in cHL patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ответственно; 3-, 5- и 10-летняя БРВ у больных с неблагоприятным прогнозом составила 88, 80.8 и 70 % соответственно.

Однако в общеклинической практике все еще отмечается существенная частота неудач терапии (за 10-летний период в исследуемой выборке летальность составила 5.5 %), что обуславливает необходимость дальнейшего научного поиска оптимальных риск-адаптированных программ терапии ЛХ, расширения использования таргетной иммунотерапии в клинической практике и более раннего проведения аутоТКМ больным кЛХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ, 2018. С. 6.
2. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова // Клинико-онкогематология. 2018. Т. 11, № 3. С. 234–240.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016. С. 9–22.
4. Shamoon R.P., Ali M.D., Shabila N.P. Overview and outcome of Hodgkin's lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre // PLoS One. 2018. Vol. 13 (4): e0195629. doi: 10.1371/journal.pone.0195629.
5. Tinkle C.L., Williams N.L., Wu H. et al. Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy // Radiother. Oncol. 2019. Vol. 134. P. 89–95. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.026.
6. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Лимфома Ходжкина: результаты анализа данных регионального регистра (Волгоград) // Клинико-онкогематология. 2019. Т. 12, № 4. С. 3–16.
7. Никитин Е.А., Шаркунов Н.Н., Маркарян В.Г., Лобанова Н.А., Птушкин В.В. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина в практическом здравоохранении: анализ госпитального регистра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина // Онкогематология. 2016. Т. 3, № 11. С. 8–19.
8. Von Tresckow B., Kreissl S., Goergen H. et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomized trials // Lancet Haematol. 2018. Vol. 5 (10). P. e462–e473. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Войтко Мария Сергеевна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Шебуняева Яна Юрьевна — ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мезит Елена Викторовна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ковынев Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Нечунаева Ирина Николаевна — канд. мед. наук, заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Demina E.A. (2018). *A Guide to the Treatment of Hodgkin's Lymphoma*. Moscow: GROUP REMEDIUM, 6. In Russ.
2. Mochkin N.E., Sarzhevskii V.O., Dubinina Yu.N. et al. (2018). Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on highdose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the N.I. Pirogov Russian National Medical Centre of Surgery. *Clin. Oncohematology*, 11 (3), 234–240.
3. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.) (2016). *Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases*. Moscow, 9–22. In Russ.
4. Shamoon R.P., Ali M.D., Shabila N.P. (2018). Overview and outcome of Hodgkin's lymphoma: Experience of a single developing country's oncology centre. *PloS One*, 13 (4): e0195629. doi: 10.1371 / journal.pone.0195629.
5. Tinkle C.L., Williams N.L., Wu H. et al. (2019). Treatment patterns and disease outcomes for pediatric patients with refractory or recurrent Hodgkin lymphoma treated with curative-intent salvage radiotherapy. *Radiother. Oncol*, 134, 89–95. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.026.
6. Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. et al. (2019). Hodgkin's lymphoma: analysis results of Volgograd regional registry. *Clin. Oncohematology*, 12 (4), 3–16.
7. Nikitin E.A., Sharkunov N.N., Markaryan V.G., Lobanova N.A., Ptushkin V.V. (2016). Treatment patterns, outcomes and long-term toxicity among patients with Hodgkin's lymphoma in real world: results of a hospital based registry. *Oncohematology*, 3 (11), 8–19. In Russ.
8. Von Tresckow B., Kreissl S., H Goergen et al. (2018). Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomized trials. *Lancet Haematol.*, 5 (10), e462–e473. doi: 10.1016 / S2352-3026 (18) 30140-6.

ABOUT THE AUTHORS

Voytko Mariya Sergeyevna — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Shebunyaeva Yana Yurievna — Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Mezit Elena Victorovna — Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Kovynev Igor Borisovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Nechunaeva Irina Nikolayevna — Cand. Sci. (Med.), Head, Hematological Department, Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Khalzov Konstantin Vasilyevich — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Chief Transfusiology, Novosibirsk Region.

Хальзов Константин Васильевич — главный трансфузиолог Новосибирской области, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Войтко М.С., Шибуняева Я.Ю., Мезит Е.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Результаты терапии больных классической лимфомой Ходжкина за 10-летний период в г. Новосибирске // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 4–16.

Pospelova Tatyana Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Voytko M.S., Shebunyaeva Y.Yu., Mezit E.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N., Khalzov K.V., Pospelova T.I. (2020). Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment over ten-year period in Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 4–16.

Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина

Быкова А.В.^{1,2}, Быков В.В.^{1,2}, Мотов В.С.^{1,2}, Леонов К.А.², Венгеровский А.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

²ООО «Инновационные фармакологические разработки» (Томск)

Pharmacokinetic parameters of an ester derivative of indomethacin

Bykova A.V.^{1,2}, Bykov V.V.^{1,2}, Motov V.S.^{1,2}, Leonov K.A.², Vengerovskii A.I.¹

¹Siberian State Medical University (Tomsk)

²Innovative Pharmacological Research, LLC

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — определить фармакокинетические параметры нового сложноэфирного производного индометацина — индоментила при введении крысам. Индоментил в форме раствора в льняном масле вводили в желудок однократно в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг или в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Содержание в плазме индоментила и его активного метаболита индометацина измеряли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа с ультрафиолетовым спектрофотометрическим детектором.

Установлено, что величина системной экспозиции AUC индоментила и высвобождаемого при его гидролизе индометацина возрастает линейно в диапазоне доз 12.5–50 мг/кг. При многократном (7-кратном) введении индоментил и индометацин не кумулируются в организме. Таким образом, индоментил можно рассматривать как безопасную ретардную форму индометацина для лечения воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: индоментил, индометацин, линейность фармакокинетики, кумуляция.

ABSTRACT

The purpose of the study is to determine the pharmacokinetic parameters of a new ester derivative of indomethacin — codenamed indomethyl — after its administration to rats. Indomethyl was administered into stomach of rats as a solution in flaxseed oil: single administration at a dose of 12.5, 25 and 50 mg/kg, or multiple administration once a day at a dose of 50 mg/kg for 7 days. Blood plasma levels of indomethyl and its active metabolite indomethacin were detected using a high-performance liquid chromatograph with the ultraviolet spectrophotometric detector.

It was shown that the value of the systemic exposure AUC of indomethyl and indomethacin, released during its hydrolysis, increases linearly in the dose range of 12.5–50 mg/kg. On repeated (7-fold) administration indomethyl and indomethacin do not cumulate in the organism. Thus, indomethyl may be considered a safe retarded release form of indomethacin for the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: indomethyl, indomethacin, linearity of pharmacokinetics, cumulation.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование фармакокинетики является обязательной частью доклинического изучения новых лекарственных средств и необходимым

INTRODUCTION

The pharmacokinetic research is an obligatory part of the preclinical study of new drugs and a necessary stage for the start of clinical trials [1].

Поступила 09.05.2020
Принята 22.05.2020

*Автор, ответственный за переписку
Быкова Арина Владимировна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: bykovaarina90@gmail.com

Received 09.05.2020
Accepted 22.05.2020

*Corresponding author
Bykova Arina Vladimirovna: Siberian State Medical University, 634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2, Russia.
E-mail: bykovaarina90@gmail.com

этапом для начала клинических испытаний [1]. При линейной фармакокинетике концентрация в плазме однократно введенного вещества изменяется пропорционально его дозе. Это важно для характеристики эффективности и безопасности создаваемого лекарственного средства, позволяет предотвратить появление в крови его токсических концентраций. Если лекарственное средство планируется применять длительно, то требуется изучать его фармакокинетику при многократном введении, чтобы установить возможность кумуляции.

Одно из наиболее эффективных нестероидных противовоспалительных средств — индометацин — применяют с 1965 г. для купирования острого приступа подагры и лечения ревматических заболеваний у молодых людей [2–4]. Индометацин может вызывать опасные побочные эффекты: почти у 60 % больных возникают бронхоспазм, токсическая нефропатия, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с опасностью кровотечения и перфорации, повышается артериальное давление [5]. Применение индометацина противопоказано при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, системы крови, сердечно-сосудистой патологии, печеночной и почечной недостаточности [6]. Тяжесть побочных эффектов зависит от концентрации индометацина в плазме и тканях.

В работе исследована фармакокинетика нового сложноэфирного соединения индометацина с ментолом (индоментил). Под влиянием неспецифических эстераз нейтрофилов в зоне воспаления сложноэфирная связь гидролизуется с постепенным высвобождением индометацина. Преимущественное выделение индометацина из индоментила в очаге воспаления может ослаблять его системные побочные эффекты.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить фармакокинетические параметры нового сложноэфирного производного индометацина — индоментила и его активного метаболита индометацина при введении в желудок крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Индоментил представляет собой сложноэфирное производное индометацина — [(1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил]{2-[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1H-индол-3-ил]ацетат} (рис. 1).

Эксперименты проводили в испытательном центре ООО «Инновационные фармакологиче-

With linear pharmacokinetics, the plasma concentration of a once administered substance changes in proportion to its dose. This is important for characterizing the efficacy and safety of the drug under development and prevents the emergence of toxic blood concentrations. If the drug is designed for long-time use, then it is required to study its pharmacokinetics with repeated administration in order to establish the possibility of cumulation.

One of the most effective nonsteroidal anti-inflammatory drugs is indomethacin. It has been used since 1965 to jugulate a gout attack and treat rheumatic diseases in young people [2–4]. Indomethacin can cause dangerous side effects: almost 60% of patients develop bronchospasm, toxic nephropathy, stomach and duodenal ulcers with the risk of bleeding and perforation, and blood pressure rise [5]. The indomethacin is contraindicated in gastrointestinal diseases, diseases of the blood system, cardiovascular pathology, hepatic and renal failure [6]. The severity of side effects depends on the concentration of indomethacin in plasma and tissues.

The work investigated the pharmacokinetics of a new ester compound of indomethacin with menthol (indomenthyl). Under the influence of nonspecific esterases of neutrophils in the area of inflammation, the ester bond is hydrolyzed with a gradual release of indomethacin. The predominant release of indomethacin from indomenthyl at the site of inflammation can weaken its systemic side effects.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the pharmacokinetic parameters of a new ester derivative of indomethacin — indomenthyl and its active metabolite indomethacin when administered to rats intragastrically.

MATERIALS AND METHODS

Indomenthyl is an ester derivative of indomethacin — [(1R, 2S, 5R)-5-methyl-2-(propan-2-yl) cyclohexyl]{2-[2-methyl-5-methoxy-1-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate} (Fig. 1).

The experiments were carried out at the Test Faculty of the Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) on 160 male *Sprague Dawley* rats weighing 250–275 g (2.5–3 months old). The rats were kept in plastic cages (5 animals each) at a temperature of 18–26°C, environmental relative humidity of 35–65%, air exchange rate of 10–11 vol./h,

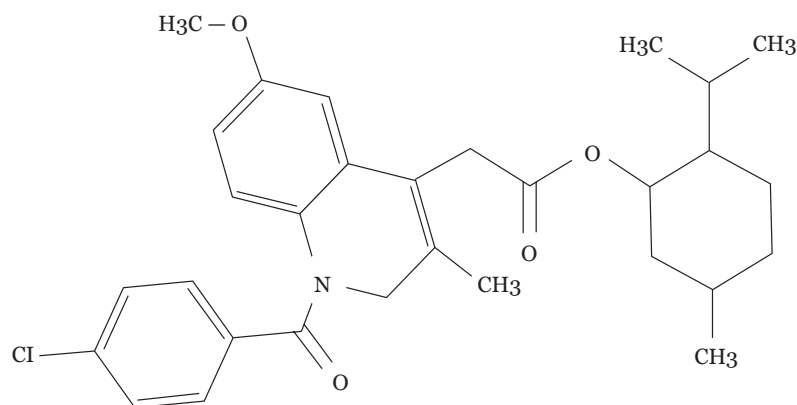


Рис. 1. Структурная формула индометилла
Fig. 1. The structural formula of indomenthyl

ские разработки» (ИЦ) на 160 крысах-самцах стока *Sprague Dawley* массой тела 250–275 г (возраст 2.5–3 мес). Крыс содержали в пластиковых клетках (по 5 особей) при температуре 18–26 °С, относительной влажности воздуха 35–65 %, воздухообмене 10–11 объемов/ч и регулируемом световом режиме (12 : 12 ч). Исследование одобрено локальными этическими комитетами: Сибирского государственного медицинского университета (№ 6178 от 22.10.2018) и ИЦ (№ 321-ОФИ от 29.07.2019), проведено в соответствии с положениями Европейской конвенции по защите лабораторных животных (Страсбург, 1986) и с соблюдением принципов и правил надлежащей лабораторной практики. Животные голодали в течение 16 ч до начала эксперимента.

Индометилл в форме раствора в льняном масле вводили в желудок однократно в дозах 12.5, 25 и 50 мг/кг или в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней. При однократном введении кровь забирали до введения индометилла и через 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1440 и 2880 мин после введения, при введении на протяжении 7 дней кровь забирали до первого и седьмого введения и во временных точках 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 и 2880 мин.

Перед забором крови из полости сердца животных помещали в условия постепенного заполнения камеры диоксидом углерода на 3 мин, затем осуществляли цервикальную дислокацию шейных позвонков. Кровь стабилизировали гепарином натрия (50 ЕД/мл), получали плазму и помещали ее в пробирки типа Eppendorf. Образцы плазмы немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –70 °С до анализа.

Для количественного определения индометилла и его активного метаболита индометацина в

и а регулируемом световом режиме (12 : 12 h). The study was approved by local ethics committees of the Siberian State Medical University (No. 6178 dated October 22, 2018) and Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (No. 321-OFI dated July 29, 2019), conducted in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and in compliance with the principles and rules of laboratory practice. The animals fasted for 16 hours before the start of the experiment.

Indomethacin in the form of a solution in flaxseed oil was administered into the stomach once at doses of 12.5, 25, and 50 mg/kg or a dose of 50 mg/kg once a day for 7 days. With a single administration, blood was taken before the administration of indomethacin and after 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1440 and 2880 min after administration; when administered over 7 days, blood was taken before the first and seventh administration, and at time points 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1440 and 2880 min.

Before taking blood from the heart cavity, the animals were placed under conditions of gradual filling of the chamber with carbon dioxide for 3 min, then dislocation of the cervical vertebrae was performed. The blood was stabilized by sodium heparin (50 U/ml), plasma was obtained and placed in Eppendorf tubes. Plasma samples were immediately frozen in liquid nitrogen and stored at –70°C until testing could be done.

For quantitation of indomethacin and its active metabolite indomethacin in the animals' plasma, we used a high-performance liquid chromatograph "Milichrom A-02" with a UV spectrophotometric

плазме животных использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» с УФ-спектрофотометрическим детектором (ООО «ИХ ЭкоНова», Новосибирск, Россия). Анализ проводили на колонке размером 75×2 мм, заполненной сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ с диаметром частиц 5 мкм. Хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд», Россия). Биологические образцы в процессе экстракции перемешивали на лабораторном медицинском шейкере Vortex V-3 (Elmi, Латвия). Для осаждения водно-органической фазы образца использовали центрифугу Biofuge pico (Heraeus, Германия). Органический растворитель упаривали в вакуумном концентраторе UniEquip 100 ECH (Univapo, Германия).

Разработанную методику валидировали согласно требованиям [7, 8]. На основании полученных значений концентраций строили фармакокинетические профили, расчет фармакокинетических параметров и статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Microsoft Excel. Для всех фармакокинетических параметров рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Достоверность различий ($p < 0.05$) между группами определяли с помощью *U*-теста Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 7.2–8.8 ч ($T_{\max}$) после однократного введения в желудок индометилла в дозах 12.5–50 мг/кг его концентрация в плазме достигает максимума и сохраняется на этом уровне (MRT — среднее время удержания в организме) в течение 8–10 ч (рис. 2). Системная экспозиция (AUC — площадь под кривой концентрация — время) (нг · ч/мл) при введении индометилла в дозе 12.5 мг/кг составляет 9055 ± 2346 , в дозе 25 мг/кг — $21\,065 \pm 6396$, в дозе 50 мг/кг — $36\,519 \pm 9505$. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) при увеличении дозы индометилла повышается линейно (рис. 3).

Через 12.8–16 ч ($T_{\max}$) после введения индометилла достигается максимальная концентрация индометацина, высвобождаемого при гидролизе индометилла, и определяется в крови (MRT) в течение 30–77 ч (рис. 4). Введение индометилла приводит к сопоставимому с дозой росту системной экспозиции индометацина. AUC индометацина (нг · ч/мл) при введении индометилла в дозе 12.5 мг/кг составляет $34\,149 \pm 8644$, в дозе

детектор (EkoNova LLC, Novosibirsk, Russia). The analysis was performed using a 75×2 mm column filled with a ProntoSil-120-5-C18 AQ sorbent with a particle diameter of 5 μ m. Chromatograms were processed using the MultiChrom software (Amper-sand Ltd., Russia). During extraction, biological samples were mixed on a Vortex V-3 laboratory medical shaker (Elmi, Latvia). A Biofuge pico centrifuge (Heraeus, Germany) was used to precipitate the aqueous organic phase of the sample. The organic solvent was evaporated in a UniEquip 100 ECH vacuum concentrator (Univapo, Germany).

The developed technique was validated according to the requirements [7, 8]. Based on the concentration values obtained, pharmacokinetic profiles were made. The calculation of pharmacokinetic parameters and statistical processing of the results were carried out using the Microsoft Excel software package. For all pharmacokinetic parameters, the mean and standard error of the mean ($M \pm m$) were calculated. The significance of differences ($p < 0.05$) between groups was determined using the Mann-Whitney *U* test.

RESULTS AND DISCUSSION

7.2–8.8 hours ($T_{\max}$) after a single administration of indomethylin into the stomach at doses of 12.5–50 mg/kg, its plasma concentration reaches the maximum and remains at this level (MRT is the moderate retention time in the body) for 8–10 h (Fig. 2). Systemic exposure (AUC — area under the concentration-time curve) (ng · h/ml) with the administration of indomethylin at a dose of 12.5 mg/kg is 9055 ± 2346 , at a dose of 25 mg/kg — $21\,065 \pm 6396$, at a dose of 50 mg/kg — $36\,519 \pm 9505$. The maximum concentration ($C_{\max}$) with an increase in the dose of indomethylin raises linearly (Fig. 3).

The maximum concentration of indomethacin released during hydrolysis of indomethylin is reached 12.8–16 hours ($T_{\max}$) after the administration of indomethylin, and its active metabolite is determined in blood (MRT) within 30–77 hours (Fig. 4). The introduction of indomethylin leads to a dose-comparable increase in the systemic exposure of indomethacin. The AUC of indomethacin (ng · h/ml) with the introduction of indomethylin at a dose of 12.5 mg/kg is $34\,149 \pm 8644$, at a dose of 25 mg/kg — $61\,196 \pm 11\,726$, at a dose of 50 mg/kg — $205\,884 \pm 57\,920$. $C_{\max}$ of indomethacin also elevates linearly with increasing dose of indomethylin (Fig. 5).

The AUC of indomethylin and its active metabolite indomethacin increases when administered into the stomach in the dose range of 12.5–50 mg/kg and is linear ($p < 0.05$) (Fig. 6, 7).

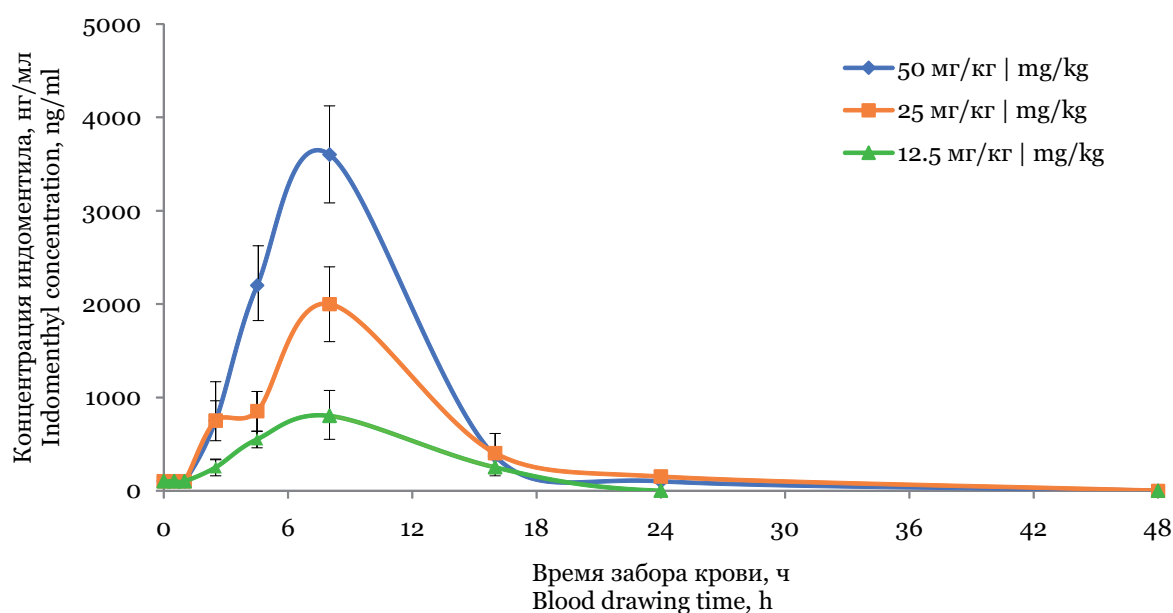


Рис. 2. Концентрация индометилла в плазме крыс через разные промежутки времени после введения
Fig. 2. Plasma concentration of indomethacil in rats at different time intervals after administration

25 мг/кг — $61\,196 \pm 11\,726$, в дозе 50 мг/кг — $205\,884 \pm 57\,920$. $C_{\max}$ индометацина также возрастает линейно с увеличением дозы индометилла (рис. 5).

AUC индометилла и его активного метаболита индометацина увеличивается при введении в желудок в диапазоне доз 12.5–50 мг/кг и носит линейный характер ($p < 0.05$) (рис. 6 и 7).

With an increase in the dose of indomethacil from 12.5 to 50 mg/kg, the elimination constant (k_e) and half-life ($T_{1/2}$) of indomethacil and its active metabolite indomethacin do not change, which indicates the linear nature of the pharmacokinetics (Table 1, 2).

The area under the curve after a single administration of indomethacil at a dose of 25 mg/kg is

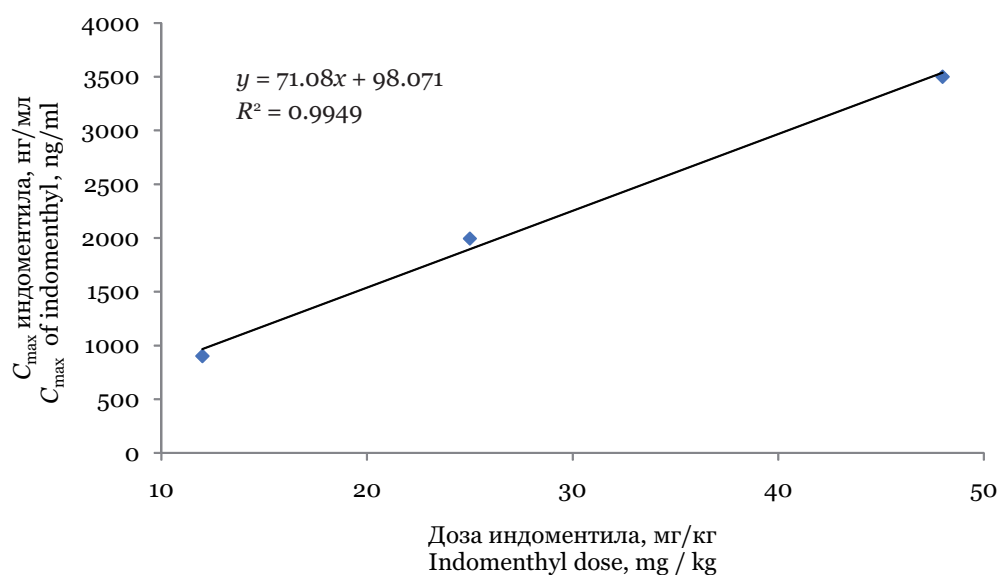


Рис. 3. Зависимость $C_{\max}$ индометилла в плазме крыс от его дозы
Fig. 3. Dependence of $C_{\max}$ of indomethacil in rat plasma on its dose

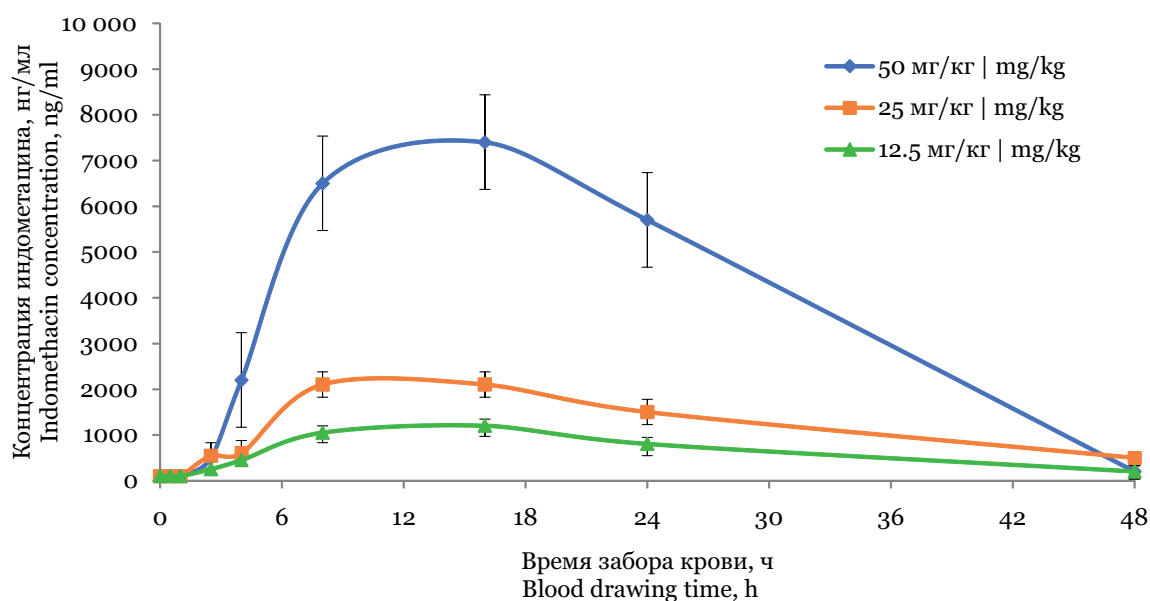


Рис. 4. Концентрация индометацина в плазме крыс через разные промежутки времени после введения индометацила в дозах 12.5–50 мг/кг

Fig. 4. The concentration of indomethacin in rat plasma at different time intervals after administration of indomethacil at doses of 12.5–50 mg/kg

При увеличении дозы индометацила с 12.5 до 50 мг/кг константа элиминации (k_e) и время полувыведения ($T_{1/2}$) индометацила и его активного метаболита индометацина не изменяются, что указывает на линейный характер фармакокинетики (табл. 1 и 2).

Площадь под кривой после однократного введения индометацила в дозе 25 мг/кг состав-

29 810 ± 7925 ng · h/ml for indomethacil and 134 211 ± 19 322 ng · h/ml for indomethacin. With the introduction of indomethacil at this dose for 7 days, the area under the curve is 22 636 ± 3575 ng · h/ml for indomethacil and 138 744 ± 12 960 ng · h/ml for indomethacin. These indicators do not significantly differ with different durations of indomethacil administration, which in-

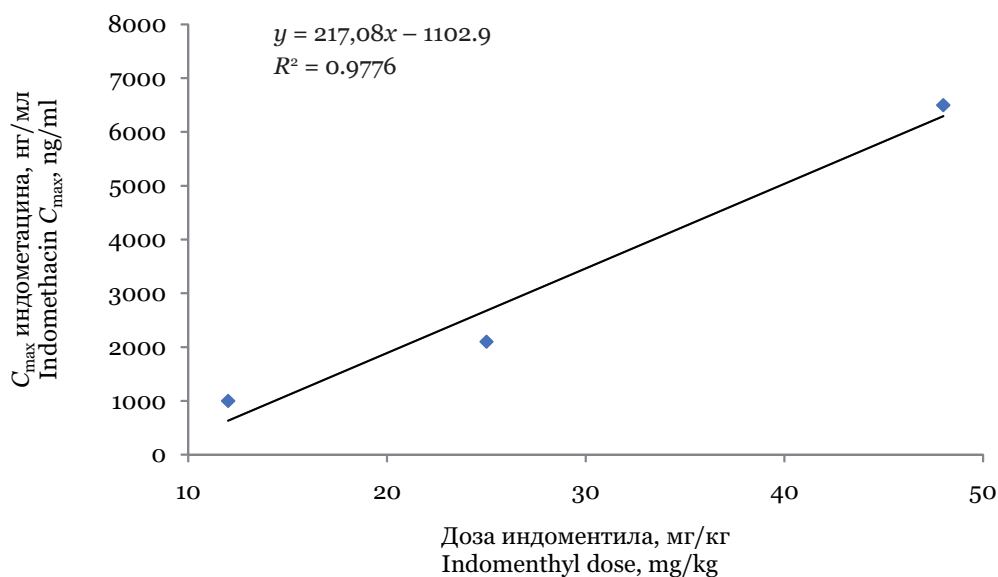


Рис. 5. Зависимость C_{max} индометацина в плазме крыс от дозы индометацила

Fig. 5. Dependence of indomethacin C_{max} in rat plasma on the dose of indomethacil

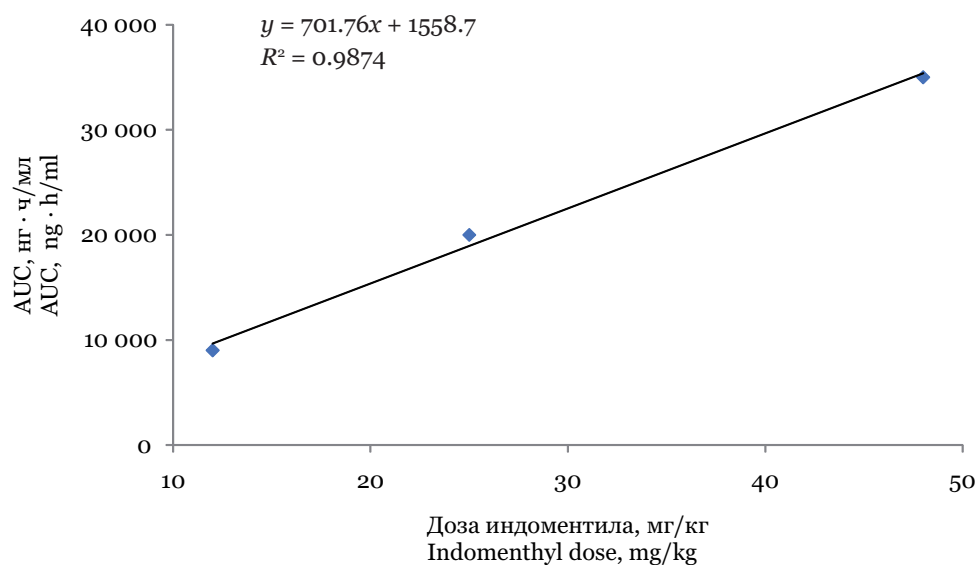


Рис. 6. Зависимость AUC индометилла от его дозы
Fig. 6. Dependence of the indomethacin AUC on its dose

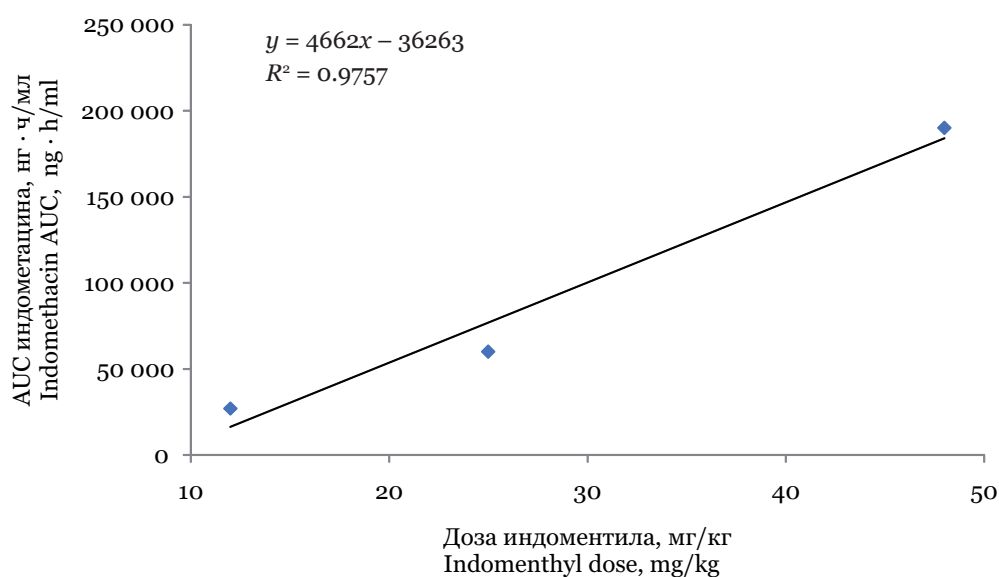


Рис. 7. Зависимость AUC индометацина от дозы индометилла
Fig. 7. Dependence of the indomethacin AUC on the dose of indomethacin

ляет $29\,810 \pm 7925$ нг · ч/мл для индометилла и $134\,211 \pm 19\,322$ нг · ч/мл для индометацина. При введении индометилла в этой дозе в течение 7 дней площадь под кривой составляет $22\,636 \pm 3575$ нг · ч/мл для индометилла и $138\,744 \pm 12\,960$ нг · ч/мл для индометацина. Эти показатели достоверно не отличаются при разной продолжительности введения индометилла, что свидетельствует об отсутствии материальной кумуляции индометацина, освобождаемого в процессе гидролиза индометилла.

indicates the absence of material cumulation of indomethacin released during indomethacin hydrolysis.

The indomethacin molecule is characterized by high lipophilicity and penetrates well into the focus of inflammation. The ether bond of indomethacin is rapidly hydrolyzed by active hydrolases of neutrophils, indomethacin creates a concentration sufficient for anti-inflammatory effect. With the introduction of indomethacin at a dose of 50 mg/kg, the linearity of the indomethacin pharmacokinetics remains, which

Таблица 1. Фармакокинетические параметры индометилла после его введения крысам
Table 1. Pharmacokinetic parameters of indomethyll after its administration to rats

Параметр / Parameter	Доза индометилла, мг/кг Indomethyll dose, mg/kg		
	12.5	25	50
$C_{\max}$, нг/мл ng/ml	961.30 ± 260.12*	1985.27 ± 588.50*	3840.47 ± 1038.93*
$T_{\max}$, ч / h	8.80 ± 3.38	8.00 ± 0.00	7.20 ± 1.79
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл ng · h/ml	9055 ± 2345*	21 064 ± 6396*	36 518 ± 9504*
k_{el} , ч ⁻¹ / h ⁻¹	0.19 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.18 ± 0.06
$T_{1/2}$, ч / h	3.86 ± 1.09	6.28 ± 2.05	4.90 ± 0.72
MRT, ч / h	8.04 ± 1.26	15.57 ± 4.14	21.31 ± 6.64

* Значимые отличия показателей при введении индометилла в различных дозах ($p < 0.05$).Significant differences in parameters with the introduction of indomethyll at different doses ($p < 0.05$).

Молекула индометилла характеризуется высокой липофильностью и хорошо проникает в очаг воспаления. Эфирная связь индометилла быстро гидролизуется активными гидролазами нейтрофилов, индометацин создает концентрацию, достаточную для противовоспалительного действия. При введении индометилла в дозе 50 мг/кг линейность фармакокинетики индометацина сохраняется, что свидетельствует о продолжении действия гидролаз, несмотря на возросшую нагрузку на эти ферменты.

При введении индометилла во всех исследованных дозах в плазме крыс создаются относительно небольшие концентрации индометацина. Индометилл можно оценить как безопасную ретардную форму индометацина для использования при воспалительных заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Фармакокинетика индометилла при введении крысам в желудок в дозах 12.5–50 мг/кг и высвобождаемого при его гидролизе индомета-

indicates the continuation of the hydrolases effect, despite the increased load on these enzymes.

With the introduction of indomethyll in all studied doses in the plasma of rats, relatively low indomethacin concentrations appear. Indomethyll can be evaluated as a safe retard form of indomethacin for use in inflammatory diseases.

CONCLUSION

Based on the study, the following conclusions can be drawn:

1. Pharmacokinetics of indomethacin with the administration into stomach of rats at doses of 12.5–50 mg/kg and released during its hydrolysis indomethacin is linear in terms of systemic exposure of AUC and peak concentration.

2. The administration of indomethyll within 7 days is not accompanied by the cumulation of indomethyll and indomethacin.

3. Indomethyll can be considered a potentially safe prolonged form of indomethacin.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры индометацина после введения индометилла крысам
Table 2. Pharmacokinetic parameters of indomethacin after administration of indomethyll to rats

Параметр / Parameter	Доза индометилла, мг/кг Indomethyll dose, mg/kg		
	12.5	25	50
$C_{\max}$, нг/мл ng/ml	1615.16 ± 503.40*	2960.80 ± 236.50*	8771.86 ± 1924.79*
$T_{\max}$, ч / h	14.40 ± 3.58	16.00 ± 5.66	12.80 ± 3.38
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл ng · h/ml	34 149 ± 8643*	61 196 ± 11 725*	205 884 ± 57 920*
k_{el} , ч ⁻¹ / h ⁻¹	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.02
$T_{1/2}$, ч / h	7.54 ± 2.13	10.69 ± 2.45	7.27 ± 1.34
MRT, ч / h	35.19 ± 8.65	77.12 ± 23.55	30.02 ± 7.55

* Значимые отличия фармакокинетики индометацина при введении индометилла в различных дозах ($p < 0.05$).Significant differences in the pharmacokinetics of indomethacin with the introduction of indomethyll at different doses ($p < 0.05$).

цина носит линейный характер по показателям системной экспозиции AUC и пиковой концентрации.

2. Введение индометила внутрь в течение 7 дней не сопровождается кумуляцией индометила и индометацина.

3. Индометил можно рассматривать как потенциально безопасную пролонгированную форму индометацина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. Т. 1. 328 с.
2. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Pain Res.* 2018. Vol. 12. P. 83–91.
3. Putnis S.E., Wartemberg G.K., Khan W.S., Agarwal S. A literature review of total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: perioperative considerations and outcome // *Open Orthop. J.* 2015. Vol. 9. P. 483–488.
4. Sridharan R., Ngiu C.S., Shaharir S.S., Mohamed Said M.S. Juvenile spondyloarthropathy: an important clinical lesson to remember // *BMJ Case Rep.* 2015. Vol. 215.
5. Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 10 (6). P. 723–733.
6. Венгеровский А.И. Фармакология. Курс лекций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 736 с.
7. European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation. London, 2011, 21 Jul.
8. U.S. Food and Drug Administration: Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry, 2018, 24 May.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быкова Арина Владимировна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); младший научный сотрудник ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Быков Владимир Валерьевич — аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); начальник отдела фармакологических исследований ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Мотов Валерий Сергеевич — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск); младший научный сотрудник ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Леонов Клим Андреевич — канд. хим. наук, руководитель группы хромато-масс-спектрометрии, ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

REFERENCES

1. *Guidelines for the Expertise of Medicines* (2013). Moscow: Grif i K, 1, 328 p. In Russ.
2. Lin T.-M., Chi J.-E., Chang C.-C., Kang Y.-N. (2018). Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Pain Res.*, 12, 83–91.
3. Putnis S.E., Wartemberg G.K., Khan W.S., Agarwal S. (2015). A literature review of total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: perioperative considerations and outcome. *Open Orthop. J.*, 9, 483–488.
4. Sridharan R., Ngiu C.S., Shaharir S.S., Mohamed Said M.S. (2015). Juvenile spondyloarthropathy: an important clinical lesson to remember. *BMJ Case Rep.*, 215.
5. Melcarne L., García-Iglesias P., Calvet X. (2016). Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 10 (6), 723–733.
6. Vengerovskii A.I. (2015). *Pharmacology. Course of Lectures: Textbook*. Moscow: GEOTAR-Media, 736 p. In Russ.
7. *European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation* (2014). London, 2011, 21 Jul.
8. *U.S. Food and Drug Administration: Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry* (2018). 24 May.

ABOUT THE AUTHORS

Bykova Arina Vladimirovna — Post-graduate Student, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk); Junior Researcher, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Bykov Vladimir Valerievich — Post-graduate Student, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk); Head, Department of Pharmacological Research, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Motov Valeriy Sergeevich — Post-graduate Student, Department of Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk); Junior Researcher, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Leonov Klim Andreyevich — Cand. Sci. (Chem.), Head, Chromatography-Mass Spectrometry Group, Innovative Pharmacological Research, LLC (IPHAR) (Tomsk).

Vengerovskii Aleksandr Isaakovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation, Head, Department of

Венгеровский Александр Исаакович — д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Образец цитирования: Быкова А.В., Быков В.В., Мотов В.С., Леонов К.А., Венгеровский А.И. Фармакокинетические параметры сложноэфирного производного индометацина // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 17–26.

Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Citation example: Bykova A.V., Bykov V.V., Motov V.S., Leonov K.A., Vengerovskii A.I. (2020). Pharmacokinetic parameters of an ester derivative of indomethacin. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 17–26.



Влияние гепарина и этанола на активность лактатдегидрогеназы в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс

Хомутов А.Е.¹, Лизунова А.С.²

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Effect of heparin and ethanol on the activity of lactate dehydrogenase in mitochondrial and cytoplasmic rat liver cell fractions

Khomutov A.E.¹, Lizunova A.S.²

¹Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

²Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

АННОТАЦИЯ

В опытах на крысах показано, что этанол в дозе 4.5 г/кг приводит к повышению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) клеток печени крыс в прямой реакции в субклеточных фракциях. В цитоплазматической фракции активность ЛДГ в обратной реакции снижалась. Предварительное введение животным гепарина в дозе 250 МЕ/кг частично нивелирует эффекты внутрибрюшинного введения этанола, что выражается в снижении активности ЛДГ клеток печени крыс в прямой реакции в субклеточных фракциях. Связывание эндогенного гепарина протамином сульфатом и последующее введение этанола приводит к увеличению активности ЛДГ в митохондриальной фракции клеток печени крыс.

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, субклеточные фракции печени, этанол, гепарин, протамин сульфат.

ABSTRACT

Experiments on rats have shown that ethanol at a dose of 4.5 g/kg leads to an increase in the activity of lactate dehydrogenase (LDH) in rat liver cells in a direct reaction in subcellular fractions. In the cytoplasmic fraction, the LDH activity in the reverse reaction decreased. Pre-administration of heparin to animals at a dose of 250 IU/kg partially neutralizes the effects of intraperitoneal administration of ethanol, which is expressed in a decrease in the activity of LDH in rat liver cells in a direct reaction in subcellular fractions. Binding of endogenous heparin to protamine sulfate and subsequent administration of ethanol leads to an increase in LDH activity in the mitochondrial fraction of rat liver cells.

Keywords: lactate dehydrogenase, subcellular fractions of the liver, ethanol, heparin, protamine sulfate.

ВВЕДЕНИЕ

Находясь на развилке путей метаболизма углеводов, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) участвует в регуляции тонко сбалансированного катаболизма

INTRODUCTION

Being at the fork in the pathways of carbohydrate metabolism, lactate dehydrogenase (LDH) is involved in the regulation of finely balanced catabo-

Поступила 20.05.2020
Принята 05.06.2020

*Автор, ответственный за переписку
Лизунова Алла Сергеевна: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9.
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

Received 20.05.2020
Accepted 05.06.2020

*Corresponding author
Lizunova Alla Sergeyevna: Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 9, Vysokovoltynaya str., 390026, Ryazan, Russia.
E-mail: lizunova-alla@mail.ru

ма и анаболизма, анаэробного и аэробного гликолиза, а также играет немаловажную роль в процессах клеточного ацидоза, апоптоза, роста и генерирования рекомбинантных белков. Лактат можно рассматривать как определенный тканевой резерв активно метаболизирующегося пирувата. Обратимость лактатдегидрогеназной реакции и высокая активность фермента позволяют паре субстратов лактат — пируват играть важную роль в контроле над отношением окисленных и восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в клетке [1].

Лактатдегидрогеназа (L-лактат: НАД⁺-оксидоредуктаза, код фермента (КФ) 1.1.1.27) катализирует реакцию:

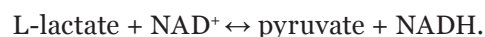


Существенным в возможной способности ЛДГ к изменению направления потоков пирувата является обнаруженная у этого фермента саморегуляция — ингибирование избытком субстрата (пирувата) [2]. Субстратное ингибирование, в свою очередь, подвержено внешним регуляторным воздействиям. Нивелируют субстратное ингибирование лактатдегидрогеназы также некоторые аналоги субстрата. Возможно, что в процессе ингибирования участвуют различные конформеры ЛДГ, обладающие разным сродством к субстрату — ингибитору [3].

В работе Сугробовой с соавт. было показано, что добавление F-актина вызывает снижение активности ЛДГ, что сопровождается ухудшением ее каталитических характеристик [4]. Присоединение ЛДГ к актину приводит к активации Mg²⁺-АТФазы актомиозина на 30 %. Возможно взаимодействие ЛДГ не только с F-актином, но и тубулином, микротубулином и другими белками цитоскелета клетки [2]. Предполагается, что обратимая адсорбция ферментов гликолиза, в том числе ЛДГ, на структурных компонентах клетки является одним из важнейших механизмов регуляции метаболизма благодаря упорядоченности, компартментализации метаболических процессов [5]. Взаимодействие ЛДГ с белками и полиэлектролитами приводит к образованию комплексов, которые, изменяя равновесие в системе димер — тетрамер, влияют на каталитическую активность фермента [6, 7]. Также возможно обратимое связывание ЛДГ типа В с липосомами, состоящими из кислых фосфолипидов. Этот процесс наиболее эффективно идет при низких значениях pH, близких к изоэлектрической точке белка. В данных условиях сайт связывания кофактора НАДН лактатдегидрогеназы типа В активно участвует во взаимодействии фермента с кислыми фосфолипидами [8].

lism and anabolism, anaerobic and aerobic glycolysis, and also plays an important role in the processes of cellular acidosis, apoptosis, growth and generation of recombinant proteins. Lactate can be considered as a specific tissue reserve of actively metabolized pyruvate. The reversibility of the lactate dehydrogenase reaction and the high activity of the enzyme allow the lactate-pyruvate substrate pair to play an important role in controlling the ratio of oxidized and reduced forms of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) in the cell [1].

Lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD⁺-oxidoreductase, enzyme code (EC) 1.1.1.27) catalyzes the reaction:



The self-regulation found in this enzyme — inhibition by an excess of the substrate (pyruvate), is essential in the possible ability of LDH to change the direction of pyruvate flows [2]. Substrate inhibition, in turn, is subject to external regulatory influences. Some analogs of the substrate also neutralize the substrate inhibition of lactate dehydrogenase. It is possible that various LDH conformers with different affinity for the substrate-inhibitor participate in the inhibition process [3].

In the work of Sugrobova et al. it was shown that the addition of F-actin causes a decrease in LDH activity, which is accompanied by a deterioration in its catalyst performance [4]. The addition of LDH to actin leads to activation of the Mg²⁺-ATPase of actomyosin by 30%. LDH may interact not only with F-actin, but also with tubulin, microtubulin, and other proteins of the cell cytoskeleton [2]. It is assumed that the reversible adsorption of glycolysis enzymes, including LDH, on cell's structural components is one of the most important mechanisms of metabolic regulation due to the orderliness and compartmentalization of metabolic processes [5]. The interaction of LDH with proteins and polyelectrolytes leads to the formation of complexes which, by changing the equilibrium in the dimer — tetramer system, affect the catalytic activity of the enzyme [6, 7]. Reversible binding of LDH B to liposomes composed of acidic phospholipids is also possible. This process is most efficient at low pH values, close to the isoelectric point of the protein. Under these conditions, the binding site of the NADH cofactor of lactate dehydrogenase B is actively involved in the interaction of the enzyme with acidic phospholipids [8].

We have previously shown that *in vitro* the heparin, upon formation of a complex with a puri-

Ранее нами было показано, что *in vitro* гепарин при образовании комплекса с очищенным препаратом ЛДГ увеличивает активность фермента по двухпараметрически рассогласованному типу активации. Этанол не оказывает влияния на активность очищенного препарата ЛДГ, а этанол при воздействии на комплекс ЛДГ — гепарин активирует лактатдегидрогеназную реакцию по двухпараметрически рассогласованному типу активации [9]. Однако сведения о сочетанном влиянии эндогенного и экзогенного гепарина и этанола *in vivo* имеют фрагментарный характер, в связи с чем была предпринята настоящая работа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние гепарина и этанола (при сочетанном введении) на активность лактатдегидрогеназы в субклеточных фракциях печени *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах были использованы 80 нелинейных крыс-самцов массой 200 ± 15 г, содержащихся в комфортных условиях на общем рационе вивария. Все животные были распределены в 8 групп (описание групп дано в табл. 1, 2) по 10 крыс в каждой. В качестве исследуемых веществ использовались следующие препараты: 1) высокомолекулярный гепарин производства Московского эндокринного завода, содержащий в 1 мл раствора 5000 МЕ (1 МЕ = 0.0077 мг); 2) протамин сульфат производства Московского эндокринного завода, содержащий в 1 мл раствора 10 мг сухого вещества, 3) спирт этиловый ректификат. Исследуемые вещества разводили физиологическим раствором и вводили внутривенно в объёме 1 мл в определенной последовательности, предусмотренной условиями опыта. Время между введениями было постоянным и составляло 10 мин.

Митохондриальную и цитоплазматическую фракции клеток печени экспериментальных животных получали методом дифференциального центрифугирования [10]. Крыс после окончания эксперимента декапитировали. Печень быстро извлекали, отмывали от крови, многократно перфузируя ее охлажденным физиологическим раствором с помощью толстой иглы и шприца объемом 10 мл. Промытую печень помещали на стоящую на льду чашку Петри и измельчали ножницами, гомогенизировали в дистиллированной воде. Затем 10% гомогенат центрифугировали на центрифуге РС-6 при 6000 об./мин в течение 15 мин. Супернатант отделяли от осадка (ядра, не

ified LDH preparation, increases the enzyme activity by a type of mismatch between two-parameters. Ethanol does not influence the activity of the purified LDH preparation, while ethanol's effect on the LDH — heparin complex, activates the lactate dehydrogenase reaction according to the two-parameter mismatch activation type [9]. However, information on the combined effect of endogenous and exogenous heparin and ethanol *in vivo* is fragmentary, and therefore the present work was undertaken.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effect of heparin and ethanol (with combined administration) on the activity of lactate dehydrogenase in subcellular liver fractions *in vivo*.

MATERIALS AND METHODS

In the experiments, 80 outbred male rats weighing 200 ± 15 g were used, kept under comfortable conditions on the general diet of the vivarium. All animals were divided into 8 groups (the description of the groups is given in Tables 1, 2), 10 rats each. The following drugs were used as test substances: 1) high molecular weight heparin produced by the Moscow Endocrine Plant containing 5000 IU in 1 ml of solution (1 IU = 0.0077 mg); 2) protamine sulfate produced by the Moscow Endocrine Plant containing 10 mg of dry matter in 1 ml of solution, 3) rectified ethyl alcohol. The test substances were diluted with physiological saline and injected intraperitoneally in a volume of 1 ml in a certain sequence provided for by the conditions of the experiment. The time between injections was constant and amounted to 10 min.

Mitochondrial and cytoplasmic fractions of liver cells from experimental animals were obtained by differential centrifugation [10]. Upon completion of the experiment, rats were decapitated. The liver was quickly removed, washed from the blood by repeated perfusion with chilled saline using a thick needle and a 10 ml syringe. The washed liver was placed on a Petri dish standing on ice, chopped with scissors, and homogenized in distilled water. Then the 10% homogenate was centrifuged in a RS-6 centrifuge at 6000 rpm for 15 min. The supernatant was separated from the sediment (nuclei, intact cells) and centrifuged at 15 000 rpm for 15 min. Sediment — mitochondrial fraction, supernatant — cytoplasmic fraction. The activity of lactate dehydrogenase (L-lactate: NAD⁺-oxidore-

разрушенные клетки) и центрифугировали при скорости 15 000 об./мин в течение 15 мин. Осадок — митохондриальная фракция, супернатант — цитоплазматическая. Активность лактатдегидрогеназы (L-лактат: НАД⁺-оксидоредуктаза, КФ 1.1.1.27) в данных фракциях определяли по методу Кочетова [11] на микроспектрофотометре PowerWave XS (США).

Статистическая обработка результатов была проведена с применением *t*-критерия Стьюдента с использованием программы Primer of Biostatistics [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование активности ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс показало, что внутрибрюшинное введение животным этанола в дозе 4.5 г/кг приводило в основном к повышению активности данного фермента.

В митохондриальной фракции активность ЛДГ в прямой реакции составила 720.7 ± 44.3 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой в 1.7 раза; в обратной — 1135.0 ± 80.6 нмоль/мин на 1 мг белка, что также достоверно выше данных контрольной группы в 2.2 раза (табл. 1). В цитоплазматической фракции клеток печени активность фер-

ductase, EC 1.1.1.27) in these fractions was determined using the Kochetov method [11] on a PowerWave XS microspectrophotometer (USA).

Statistical processing of the results was carried out using the Student's *t*-test and the Primer of Biostatistics software [12].

RESULTS AND DISCUSSION

The study of LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells showed that the intraperitoneal administration of ethanol to animals at a dose of 4.5 g/kg led mainly to an increase in this enzyme's activity.

In the mitochondrial fraction, the LDH activity in the direct reaction was 720.7 ± 44.3 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly higher than in the control group by 1.7 times; in the reverse reaction — 1135.0 ± 80.6 nmol/min per 1 mg of protein, which is also significantly higher than the data obtained in the control group by 2.2 times (Table 1). In the cytoplasmic fraction of liver cells, the enzyme activity in the direct reaction was 1330.0 ± 51.2 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly higher than in the control group by 1.9 times. In the reverse reaction, the activity of lactate dehydrogenase decreased and amounted to 800.9 ± 58.2

Таблица 1. Активность ЛДГ (нмоль/мин на 1 мг белка) в митохондриальной фракции клеток печени крыс при введении гепарина, этанола, протамин сульфата и при их совместном действии

Table 1. LDH activity (nmol/min per 1 mg of protein) in the mitochondrial fraction of rat liver cells with the administration of heparin, ethanol, protamine sulfate and in their combined action

Группа / Group	Прямая реакция Direct reaction	Обратная реакция Reverse reaction
Контрольная (интактные животные) / Control (intact animals)	418.1 ± 24.5	509.4 ± 22.9
Гепарин (250 МЕ/кг) / Heparin (250 IU/kg)	374.0 ± 25.6	519.9 ± 20.3
Этанол (4.5 г/кг) / Ethanol (4.5 g/kg)	$720.7 \pm 44.3^*$	$1135.0 \pm 80.6^*$
Гепарин → этанол / Heparin → Ethanol	$622.2 \pm 43.6^{*o}$	$1352.0 \pm 54.3^{*o+}$
Протамин сульфат (10 мг/кг) / Protamine sulfate (10 mg/kg)	399.9 ± 15.1	532.5 ± 24.5
Протамин сульфат → гепарин / Protamine sulfate → Heparin	381.8 ± 19.7	529.2 ± 14.8
Протамин сульфат → этанол / Protamine sulfate → Ethanol	$523.0 \pm 24.6^{*+}$	$617.6 \pm 44.2^{*+}$
Протамин сульфат → гепарин → этанол / Protamine sulfate → Heparin → Ethanol	$670.6 \pm 37.1^{*^{\wedge}}$	$1758.0 \pm 69.9^{*^{\wedge}\#}$

Примечание. Различия между следующими группами статистически значимы:

- * отличие от контрольной группы ($p \leq 0.05$);
- ^o отличие от группы «Гепарин» ($p \leq 0.05$);
- + отличие от группы «Этанол» ($p \leq 0.05$);
- [^] отличие от группы «Протамин сульфат → этанол» ($p \leq 0.05$);
- # отличие от группы «Гепарин → этанол» ($p \leq 0.05$).

Note. The differences between the following groups are statistically significant:

- * difference from the control group ($p \leq 0.05$);
- ^o difference from the Heparin group ($p \leq 0.05$);
- + difference from the Ethanol group ($p \leq 0.05$);
- [^] difference from the Protamine sulfate → Ethanol group ($p \leq 0.05$);
- # difference from the Heparin → Ethanol group ($p \leq 0.05$).

мента в прямой реакции составила 1330.0 ± 51.2 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно выше по сравнению с группой контроля в 1.9 раза. В обратной реакции активность лактатдегидрогеназы уменьшилась и составила 800.9 ± 58.2 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно ниже данных контрольной группы в 1.2 раза (табл. 2).

Введение животным этанола в дозе 4.5 г/кг при предварительном введении гепарина в дозе 250 МЕ/кг приводило к сохранению более высоких значений лактатдегидрогеназной активности в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс по сравнению с контрольной группой. Так, в митохондриальной фракции показатель активности ЛДГ в прямой реакции составил 622.2 ± 43.6 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно выше по сравнению с показателями группы контроля в 1.5 раза; в обратной реакции — 1352.0 ± 54.3 нмоль/мин на 1 мг белка, что также достоверно выше данных контрольной группы в 2.7 раза (см. табл. 1). В цитоплазматической фракции клеток печени активность ЛДГ в прямой реакции составила 1210.0 ± 51.3 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно выше показателей контроля в 1.7 раза. Достоверных отличий по лактатдегидрогеназной актив-

нмоль/мин per 1 mg of protein, which is significantly lower than the data of the control group by 1.2 times (Table 2).

Administration of ethanol to animals at a dose of 4.5 g/kg with preliminary administration of heparin at a dose of 250 IU/kg resulted in the preservation of higher values of lactate dehydrogenase activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells compared to the control group. Thus, in the mitochondrial fraction, the index of LDH activity in the direct reaction was 622.2 ± 43.6 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly higher than in the control group by 1.5 times; in the reverse reaction — 1352.0 ± 54.3 nmol/min per 1 mg of protein, which is also significantly higher than the data of the control group by 2.7 times (see Table 1). In the cytoplasmic fraction of liver cells, the LDH activity in the direct reaction was 1210.0 ± 51.3 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly higher than the control values by 1.7 times. There were no significant differences in lactate dehydrogenase activity in the reverse reaction in the cytoplasmic fraction between the Heparin → Ethanol group and the control group (see Table 2).

Таблица 2. Активность ЛДГ (нмоль/мин на 1 мг белка) в цитоплазматической фракции клеток печени крыс при введении гепарина, этанола, протамин сульфата и при их совместном действии

Table 2. LDH activity (nmol/min per 1 mg of protein) in the cytoplasmic fraction of rat liver cells with the administration of heparin, ethanol, protamine sulfate and in their combined action

Группа / Group	Прямая реакция Direct reaction	Обратная реакция Reverse reaction
Контрольная (интактные животные) / Control (intact animals)	692.3 ± 39.2	975.2 ± 55.3
Гепарин (250 МЕ/кг) / Heparin (250 IU/kg)	609.2 ± 34.4	1029.0 ± 20.5
Этанол (4.5 г/кг) / Ethanol (4.5 g/kg)	$1330.0 \pm 51.2^*$	$800.9 \pm 58.2^*$
Гепарин → этанол / Heparin → Ethanol	$1210.0 \pm 51.3^{*o}$	$1090.0 \pm 53.6^+$
Протамин сульфат (10 мг/кг) / Protamine sulfate (10 mg/kg)	618.2 ± 22.7	1039.0 ± 35.0
Протамин сульфат → гепарин / Protamine sulfate → Heparin	625.0 ± 27.9	1044.0 ± 24.3
Протамин сульфат → этанол / Protamine sulfate → Ethanol	$1391.0 \pm 65.1^*$	857.1 ± 58.2
Протамин сульфат → гепарин → этанол / Protamine sulfate → Heparin → Ethanol	$1213.0 \pm 53.2^*$	$319.1 \pm 24.1^{*+^{\wedge}\#}$

Примечание. Различия между следующими группами статистически значимы:

- * отличие от контрольной группы ($p \leq 0.05$);
- ^o отличие от группы «Гепарин» ($p \leq 0.05$);
- + отличие от группы «Этанол» ($p \leq 0.05$);
- [^] отличие от группы «Протамин сульфат → этанол» ($p \leq 0.05$);
- [#] отличие от группы «Гепарин → этанол» ($p \leq 0.05$).

Note. The differences between the following groups are statistically significant:

- * difference from the control group ($p \leq 0.05$);
- ^o difference from the Heparin group ($p \leq 0.05$);
- + difference from the Ethanol group ($p \leq 0.05$);
- [^] difference from the Protamine sulfate → Ethanol group ($p \leq 0.05$);
- [#] difference from the Heparin → Ethanol group ($p \leq 0.05$).

сти в обратной реакции в цитоплазматической фракции между группой «Гепарин → этанол» и контрольной не обнаружено (см. табл. 2).

Кроме того, предварительное введение животным гепарина в дозе 250 МЕ/кг приводило к сохранению более высоких значений активности ЛДГ в обратной реакции в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс в группе «Гепарин → этанол» по сравнению с группой, которой вводился этанол. В митохондриальной фракции показатель активности ЛДГ был достоверно выше данных группы «Этанол» в 1.2 раза (см. табл. 1), в цитоплазматической фракции — достоверно выше данных группы «Этанол» в 1.4 раза (см. табл. 2).

Следующим этапом исследований стало изучение роли эндогенного гепарина в защите организма от экзогенного этанола. Для этого крысам вводился этанол через 10 мин после внутрибрюшинного введения антагониста гепарина — протамин сульфата в дозе 10 мг/кг. Внутрибрюшинное введение крысам этанола при предварительном связывании эндогенного гепарина протамином сульфатом приводило к снижению лактатдегидрогеназной активности в митохондриальной фракции клеток печени по сравнению с группой «Этанол». Так, в этой группе активность фермента в прямой реакции составила 523.0 ± 24.6 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно ниже данных группы «Этанол» в 1.4 раза; в обратной реакции — 617.6 ± 44.2 нмоль/мин на 1 мг белка, что также достоверно ниже по сравнению с группой «Этанол» в 1.8 раза (см. табл. 1). Достоверных отличий по активности фермента в цитоплазматической фракции между группами «Этанол» и «Протамин сульфат → этанол» обнаружено не было (см. табл. 2).

Кроме того, введение крысам этанола при действии протамин сульфата приводило к повышению активности ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени по сравнению с группой контроля. В митохондриальной фракции активность фермента в прямой реакции была достоверно выше данных контрольной группы в 1.3 раза; в обратной реакции — в 1.2 раза (см. табл. 1). В цитоплазматической фракции клеток печени активность ЛДГ в прямой реакции была достоверно выше по сравнению с группой контроля в 2 раза (см. табл. 2).

Дальнейший этап исследований включал эксперимент, при котором крысам предварительно внутрибрюшинно вводился протамин сульфат в дозе 10 мг/кг, затем через 10 мин также внутрибрюшинно — гепарин в дозе 250 МЕ/кг, а еще через

In addition, preliminary administration of heparin to animals at a dose of 250 IU/kg led to the preservation of higher values of LDH activity in the reverse reaction in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells in the Heparin → Ethanol group compared to the Ethanol group. In the mitochondrial fraction, the LDH activity index was significantly higher than the data of the Ethanol group by 1.2 times (see Table 1), in the cytoplasmic fraction — significantly higher than the data of the Ethanol group by 1.4 times (see Table 2).

The next stage of research was the study of the endogenous heparin role in protecting the body from exogenous ethanol. For this purpose, the rats were injected with ethanol 10 min after the intraperitoneal injection of the heparin antagonist — protamine sulfate at a dose of 10 mg/kg. Intraperitoneal administration of ethanol to rats with preliminary binding of endogenous heparin to protamine sulfate led to a decrease in lactate dehydrogenase activity in the mitochondrial fraction of liver cells compared to the Ethanol group. Thus, in this group, the enzyme activity in the direct reaction was 523.0 ± 24.6 nmol/min per 1 mg of protein, which is 1.4 times lower than in the Ethanol group; in the reverse reaction — 617.6 ± 44.2 nmol/min per 1 mg of protein, which is also significantly lower in comparison with the Ethanol group by 1.8 times (see Table 1). There were no significant differences in enzyme activity in the cytoplasmic fraction between the Ethanol and Protamine sulfate → Ethanol groups (see Table 2).

In addition, the administration of ethanol to rats under the action of protamine sulfate led to an increase in LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of liver cells compared to the control group. In the mitochondrial fraction, the enzyme activity in the direct reaction was significantly higher than that of the control group by 1.3 times; in the reverse reaction — by 1.2 times (see Table 1). In the cytoplasmic fraction of liver cells, the LDH activity in the direct reaction was significantly higher than in the control group by 2 times (see Table 2).

The next stage of the study included an experiment in which rats were preliminarily intraperitoneally injected with protamine sulfate at a dose of 10 mg/kg, then after 10 min also intraperitoneally — heparin at a dose of 250 IU/kg, and after another 10 min — ethanol at a dose of 4.5 mg/kg. The assessment of lactate dehydrogenase activity in this

10 мин — этанол в дозе 4.5 мг/кг. Определение лактатдегидрогеназной активности в данной серии показало, что она в митохондриальной фракции клеток печени была выше, а в цитоплазматической — ниже по сравнению с группой «Протамин сульфат → этанол». В митохондриальной фракции активность фермента в прямой реакции составила 670.6 ± 37.1 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно выше по сравнению с группой «Протамин сульфат → этанол» в 1.3 раза; в обратной реакции — 1758.0 ± 69.9 нмоль/мин на 1 мг белка, что также достоверно выше данных группы «Протамин сульфат → этанол» в 2.8 раза (см. табл. 1). В цитоплазматической фракции клеток печени активность фермента в прямой реакции составила 1213.0 ± 53.2 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно ниже по сравнению с группой «Протамин сульфат → этанол» в 1.1 раза; в обратной реакции — 319.1 ± 24.1 нмоль/мин на 1 мг белка, что достоверно ниже данных группы «Протамин сульфат → этанол» в 2.7 раза (см. табл. 2).

Достоверные отличия активности ЛДГ в группе «Протамин сульфат → гепарин → этанол» от группы «Этанол» наблюдались только в обратной реакции в субклеточных фракциях. В митохондриальной фракции активность фермента была достоверно выше в 1.5 раза (см. табл. 1), в цитоплазматической — достоверно ниже данных группы «Этанол» в 2.5 раза (см. табл. 2).

Предварительное введение гепарина и протамин сульфата в наших опытах с этанолом достоверно изменяло активность ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс. В связи с этим возникает вопрос: не могут ли гепарин и протамин сульфат самостоятельно оказывать влияние на активность исследуемых ферментов? Для ответа на данный вопрос нами было проведено исследование ферментативной активности в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени двух групп крыс, одной из которых вводили гепарин в дозе 250 МЕ/кг, а другой — протамин сульфат в дозе 10 мг/кг. Достоверных изменений активности лактатдегидрогеназы не выявлено (см. табл. 1, 2).

Исследование влияния этанола, гепарина и протамин сульфата на изменение активности ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс выявило следующие закономерности регуляторного действия данных веществ. Гепарин, протамин сульфат, а также совместное их введение не вызывали изменений активности ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени.

series showed that it was higher in the mitochondrial fraction of liver cells, and lower in the cytoplasmic fraction compared to the Protamine sulfate → Ethanol group. In the mitochondrial fraction, the enzyme activity in the direct reaction was 670.6 ± 37.1 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly higher than in the Protamine sulfate → Ethanol group by 1.3 times; in the reverse reaction — 1758.0 ± 69.9 nmol/min per 1 mg of protein, which is also significantly higher than in the Protamine sulfate → Ethanol group by 2.8 times (see Table 1). In the cytoplasmic fraction of liver cells, the enzyme activity in the direct reaction was 1213.0 ± 53.2 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly lower than in the Protamine sulfate → Ethanol group by 1.1 times; in the reverse reaction — 319.1 ± 24.1 nmol/min per 1 mg of protein, which is significantly lower than in the Protamine sulfate → Ethanol group by 2.7 times (see Table 2).

Significant differences in LDH activity in the Protamine sulfate → Heparin → Ethanol group from the Ethanol group were observed only in the reverse reaction in subcellular fractions. In the mitochondrial fraction, the enzyme activity was significantly higher by 1.5 times (see Table 1), in the cytoplasmic fraction, it was significantly lower than the data of the Ethanol group by 2.5 times (see Table 2).

Prior administration of heparin and protamine sulfate in our experiments with ethanol significantly changed the LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells. This raises the question: can heparin and protamine sulfate independently affect the activity of the studied enzymes? To answer this question, we evaluated the enzymatic activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of liver cells of two groups of rats, one of which was injected with heparin at a dose of 250 IU/kg, and the other — protamine sulfate at a dose of 10 mg/kg. No significant changes in the activity of lactate dehydrogenase were found (see Tables 1, 2).

The study of the effect of ethanol, heparin, and protamine sulfate on the LDH activity level in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells revealed the following patterns of the regulatory action of these substances. Heparin, protamine sulfate, and their combined administration did not cause changes in the LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of liver cells.

Наиболее сильные изменения активности ЛДГ в прямой реакции в митохондриальной фракции наблюдались при введении этанола и совместном действии протамин сульфата, гепарина и этанола: в этом случае она возрастала по сравнению с группой контроля в 1.7 и 1.6 раза соответственно. В обратной реакции активность фермента наиболее сильно изменялась при совместном действии протамин сульфата, гепарина и этанола: в этом случае ее показатели возрастали в 3.5 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

Также изменялись показатели активности ЛДГ в цитоплазматической фракции клеток печени под действием этанола, гепарина и протамин сульфата. Наибольшие изменения активности фермента в прямой реакции наблюдались при совместном введении протамин сульфата и этанола — она возрастала в 2 раза; в обратной реакции активность ЛДГ снижалась в 3 раза при совместном действии протамин сульфата, гепарина и этанола (см. табл. 2).

Таким образом, этанол, гепарин и протамин сульфат, а также совместное их введение способно регулировать активность ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс.

Как известно, окисление этанола осуществляется преимущественно в печени, где метаболизируется до 95 % введенного в организм алкоголя, что приводит к изменениям в ферментных системах этого органа [13]. Поиск веществ, в том числе и эндогенной природы, способных нивелировать токсические эффекты больших доз этанола, является одним из важных направлений в наркологии [14]. Одним из возможных кандидатов на эту роль является гепарин. Он обладает широким спектром действия (в том числе связывает и инактивирует токсины) и играет немаловажную роль в поддержании гомеостаза организма [15].

Введение большого количества этанола вызывает запуск стрессорной реакции [16], которая сопровождается увеличением высвобождения гепарина из тучных клеток. Индекс их насыщения гепарином снижается в 4 раза; происходят изменения в микроциркуляции внутренних органов [17].

Исследование активности ЛДГ в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени у интактных животных показало, что в данных фракциях скорость обратной реакции фермента выше скорости прямой реакции, т. е. скорость образования пирувата выше скорости образования лактата. Лактат как источник пирувата важен при нормальной жизнедеятельности организма. Его

The strongest changes in LDH activity in the direct reaction in the mitochondrial fraction was observed with the administration of ethanol and the combined action of protamine sulfate, heparin, and ethanol: in this case, it increased in comparison with the control group by 1.7 and 1.6 times respectively. In the reverse reaction, the activity of the enzyme changed most strongly when protamine sulfate, heparin, and ethanol were combined: in this case, its parameters increased by 3.5 times compared to the control group (see Table 1).

Parameters of LDH activity in the cytoplasmic fraction of liver cells also changed under the influence of ethanol, heparin, and protamine sulfate. The greatest changes in the activity of the enzyme in the direct reaction were observed with the combined action of protamine sulfate and ethanol — it increased by 2 times; in the reverse reaction, the LDH activity decreased by 3 times under the combined action of the above substances (see Table 2).

Thus, ethanol, heparin, and protamine sulfate, as well as their combination, are able to regulate the LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of rat liver cells.

It is known that ethanol is oxidized mainly in the liver, where up to 95% of alcohol introduced into the body is metabolized, which leads to changes in the enzyme systems of this organ [13]. The search for substances, including those of an endogenous nature, that can neutralize the toxic effects of high doses of ethanol, is one of the important directions in narcology [14]. One possible candidate for this role is heparin. It has a wide spectrum of action (including binding and inactivating toxins) and plays an important role in maintaining the body's homeostasis [15].

Large amount of ethanol triggers a stress response [16] which is accompanied by an increase in the release of heparin from mast cells. The index of their saturation with heparin decreases by 4 times; changes in the microcirculation of internal organs ensue [17].

The study of LDH activity in the mitochondrial and cytoplasmic fractions of liver cells in intact animals showed that in these fractions the enzymatic reverse reaction rate is higher than the direct reaction rate, i.e., the rate of pyruvate formation is higher than the rate of lactate formation. Lactate, as a source of pyruvate, is important for the normal functioning of the body. Its conversion to pyruvate and further use of the latter is a way of lactate uti-

превращение в пируват и дальнейшее использование последнего являются способом утилизации лактата. В печень через кровь лактат поступает из клеток с преобладающим анаэробным способом катаболизма глюкозы (например, эритроцитов) или интенсивно работающих мышц. В печени в ходе лактатдегидрогеназной реакции из лактата образуется пируват, который затем включается в глюконеогенез, а образовавшаяся глюкоза поступает в кровь. Часть пирувата, образованного из лактата, окисляется печенью до CO_2 и H_2O [4].

В нашем исследовании введение этанола вызывало в цитоплазматической фракции резкое увеличение активности ЛДГ в прямой реакции и ее снижению в обратной, что свидетельствует о смещении равновесия в сторону образования лактата. Этанол угнетает глюконеогенез в печени [18]. Этот эффект связан со сменой окислительно-восстановительных процессов, возрастанием соотношений НАДН/НАД и лактат/пируват.

Исходя из данных, полученных нами в экспериментах и представленных в литературе, можно составить следующую гипотетическую схему действия экзогенного этанола в организме. Основная его часть окисляется в печени до ацетальдегида, который впоследствии окислится до ацетата и направится в цикл Кребса. Активное окисление этанола приводит к увеличению отношения НАДН/НАД, что замедляет реакцию окисления лактата, увеличивается соотношение лактат/пируват и снижается скорость глюконеогенеза. В крови возрастает концентрация лактата, это приводит к лактоацидозу [18]. Нарушение структуры мембран митохондрий, вызванное мембранотропным действием этилового спирта и повреждающим действием ацетальдегида на мембраны, приводит к снижению количества мембраносвязанных форм ферментов, в результате чего повышается их активность, а эффективность работы снижается [19].

В митохондриальной и цитоплазматической фракциях активность ЛДГ в прямой реакции снижалась, а в обратной — увеличивалась, что свидетельствует о снижении соотношения лактат/пируват и преимущественном смещении равновесия ферментативной реакции в сторону образования пирувата, т. е. в сторону усиления аэробного гликолиза, поскольку понижение активности фермента приводит к усилению дыхания митохондрий [20]. Видимо, это связано со способностью гепарина образовывать комплексы с ферментами и регуляторными соединениями, а также стабилизировать мембраны митохондрий [21, 22].

Защитная роль гепарина продемонстрирована в опытах с протамин сульфатом как наиболее

lizing. Lactate enters the liver through the blood from cells with a predominantly anaerobic way of glucose catabolism (e.g. erythrocytes) or intensely working muscles. In the liver, during the lactate dehydrogenase reaction pyruvate is formed from lactate and is then included in gluconeogenesis, while the resulting glucose enters the blood. Part of the pyruvate formed from lactate is oxidized by the liver to CO_2 and H_2O [4].

In our study, in the cytoplasmic fraction the introduction of ethanol caused a sharp increase in LDH activity in the direct reaction and its decrease in the reverse, which indicates a shift in equilibrium towards the formation of lactate. Ethanol suppresses gluconeogenesis in the liver [18]. This effect is associated with a shift in oxidation-reduction processes, and increase in the NADH/NAD and lactate/pyruvate ratios.

Based on the data obtained by us in experiments and presented in the literature, it is possible to draw up the following hypothetical scheme for the action of exogenous ethanol in the body. Most of it is oxidized in the liver to acetaldehyde which is subsequently oxidized to acetate and directed to the Krebs cycle. The active oxidation of ethanol leads to an increase in the NADH/NAD ratio, which slows down the lactate oxidation reaction, the lactate/pyruvate ratio increases, and the rate of gluconeogenesis decreases. The concentration of lactate in the blood increases, which leads to lactic acidosis [18]. Damage to the mitochondrial membranes structure caused by membranotropic effect of ethyl alcohol and damaging effect of acetaldehyde leads to a decrease in the number of membrane-bound forms of enzymes, as a result activity of the latter rises, while the efficiency of their work decreases [19].

In the mitochondrial and cytoplasmic fractions, the LDH activity in the direct reaction decreased, and in the reverse reaction increased, which indicates an elevated lactate/pyruvate ratio and a predominant shift in the equilibrium of the enzymatic reaction towards the formation of pyruvate, i.e., towards an aerobic glycolysis, since the decrease in activity enzyme leads to up-regulation of mitochondrial respiration [20]. Apparently, this is due to the ability of heparin to form complexes with enzymes and regulatory compounds, as well as to stabilize mitochondrial membranes [21, 22].

The protective role of heparin was demonstrated in experiments with protamine sulfate as it's cur-

распространенным в настоящее время его антагонистом. В основе механизма антигепаринового действия белков протамина лежит явление комплексообразования, так как протамины являются носителями свободных аминогрупп, с которыми сульфогруппы гепарина активно взаимодействуют [23]. Показано, что внутрибрюшинное введение протамин сульфата в дозе 10 мг/кг инактивирует эндогенный гепарин у крыс [15].

Инактивация эндогенного гепарина протамин сульфатом ведет к изменениям в работе исследуемых ферментативных систем. В митохондриальной фракции активность ЛДГ возрастала, однако в гораздо меньшей степени, чем в группе, которой вводился этанол. Связывание эндогенного гепарина приводит к тому, что активность ферментов не может возрасти в степени, достаточной для нивелирования токсических эффектов экзогенного этанола. В цитоплазматической фракции активность ЛДГ резко возрастала в прямой реакции, что свидетельствует об активном образовании лактата. Таким образом, связывание эндогенного гепарина протамин сульфатом приводит к усилению токсических эффектов, вызванных инъекцией большой дозы этанола. По-видимому, гепарин в нормальных физиологических условиях способен выполнять в организме роль эндогенного антидота токсинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов показано, что внутрибрюшинное введение этанола в дозе 4.5 г/кг приводит к повышению активности лактатдегидрогеназы клеток печени крыс в прямой реакции в субклеточных фракциях. В цитоплазматической фракции активность лактатдегидрогеназы в обратной реакции снижалась. Предварительное введение животным гепарина в дозе 250 МЕ/кг частично тормозит эффекты внутрибрюшинного введения этанола, что выражается в снижении активности лактатдегидрогеназы клеток печени крыс в прямой реакции в субклеточных фракциях. Связывание эндогенного гепарина протамин сульфатом и последующее введение этанола приводит к увеличению активности лактатдегидрогеназы в митохондриальной фракции клеток печени крыс. Введение гепарина в дозе 250 МЕ/кг при предварительном связывании эндогенного гепарина протамин сульфатом частично снижает токсический эффект внутрибрюшинного введения этанола в дозе 4.5 г/кг, что выражается в возрастании активности исследуемых ферментов в обратной реакции в митохондриальной фракции клеток печени крыс и снижении активности лактатдегидрогеназы в прямой реакции в цитоплазматической фракции.

rently most widespread antagonist. The mechanism of the anti heparin action of protamine proteins is based on the phenomenon of complexation, since protamines are carriers of free amino groups, with which the sulfo groups of heparin actively interact [23]. It has been shown that the intraperitoneal injection of protamine sulfate at a dose of 10 mg/kg inactivates endogenous heparin in rats [15].

Inactivation of endogenous heparin with protamine sulfate results in changes of the studied enzymatic systems functioning. In the mitochondrial fraction, the LDH activity increased, however, to a much lesser extent than in the Ethanol group. The binding of endogenous heparin leads to the fact that the activity of enzymes cannot increase to an extent sufficient to neutralize the toxic effects of exogenous ethanol. In the cytoplasmic fraction, the LDH activity increased sharply in direct reaction, which indicates active formation of lactate. Thus, binding of endogenous heparin with protamine sulfate leads to an enhancement in toxic effects caused by injection of a large dose of ethanol. Apparently, under normal physiological conditions, heparin is able to perform the role of an endogenous antidote to toxins in the body.

CONCLUSION

As a result of the experiments, it was shown that the intraperitoneal administration of ethanol at a dose of 4.5 g/kg leads to an increase in the activity of lactate dehydrogenase in rat liver cells in a direct reaction in subcellular fractions. In the cytoplasmic fraction, the activity of lactate dehydrogenase in the reverse reaction decreased. Preliminary administration of heparin to animals at a dose of 250 IU/kg partially inhibits the effects of intraperitoneal administration of ethanol, which is expressed in a decrease in the activity of lactate dehydrogenase in rat liver cells in a direct reaction in subcellular fractions. The binding of endogenous heparin to protamine sulfate and the subsequent introduction of ethanol leads to an increase in the activity of lactate dehydrogenase in the mitochondrial fraction of rat liver cells. The introduction of heparin at a dose of 250 IU/kg with preliminary binding of endogenous heparin with protamine sulfate partially reduces the toxic effect of intraperitoneal administration of ethanol at a dose of 4.5 g/kg, which is expressed in an increase in the activity of the studied enzymes in the reverse reaction in the mitochondrial fraction of rat liver cells and a decrease in the activity of lactate dehydrogenase in direct reaction in the cytoplasmic fraction.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paventi G., Pizzuto R., Chieppa G., Passarella S. L-lactate metabolism in potato tuber mitochondria // *FEBS J.* 2007. Vol. 274 (6). P. 1459–1469.
2. Knull H.R., Walsn J.L. Association of glycolytic enzymes with the cytoskeleton // *Curr. Top. Cell. Regul.* 1992. Vol. 33. P. 15–30.
3. Сабурова Е.А., Ягодина Л.О. Кинетические исследования механизма снятия субстратного ингибирования ЛДГ анионами и pH // *Биохимия.* 1990. Т. 55, № 10. С. 1819–1825.
4. Сугрובה Н.П., Ерохина Т.Б., Чеботарёва Н.А. Регуляция активности ферментов в адсорбционных ферментных системах. 3. Взаимодействие ЛДГ из мышц свиньи с Ф-актином // *Молекулярная биология.* 1983. Т. 17, № 2. С. 430–435.
5. Sayd T., Mera T., Martin V., Lalille E. Spatial distribution of myosin heavy chain isoforms and lactate dehydrogenase M4 in the limb musculature of two crossbred lambs // *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 1998. Vol. 120 (1). P. 153–163.
6. Цыганков А.Ю., Моторин Ю.А., Добрушкин А.Е. Образование комплексов ЛДГ с белками и полиэлектролитами. Возможная физиологическая роль // *Биохимия.* 1986. Т. 51, № 4. С. 590–595.
7. Bergman D.A., Winzor D.J. Thermodynamic nonideality in enzyme catalysis. Effect of albumin on the reduction of pyruvate by lactate dehydrogenase // *Eur. J. Biochem.* 1989. Vol. 185 (1). P. 91–97.
8. Terlecki G., Czapińska E., Hotowy K. Ultracentrifugation studies of the location of the site involved in the interaction of pig heart lactate dehydrogenase with acidic phospholipids at low pH. A comparison with the muscle form of the enzyme // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2007. Vol. 12 (3). P. 378–395.
9. Бочкарева А.В., Зимин Ю.В., Хомутов А.Е. Изменение активности лактатдегидрогеназы печени крыс при действии гепарина в условиях in vitro // *Вестн. Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского.* 2008. № 5. С. 86–88.
10. Эванз У.Г. Органеллы и мембраны животной клетки // *Биологические мембраны: пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 13–61.*
11. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. М.: Высш. шк., 1980. 272 с.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
13. Косенко Е.А., Каминский Ю.Г. Углеводный обмен, печень и алкоголь. Пушкино: НЦБИ, 1988. 149 с.
14. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я. Основные достижения в области наркологии, токсикологии, алкоголизма // *Вестн. РАМН.* 1998. № 7. С. 29–37.
15. Хомутов А.Е., Дерюгина А.В. Гепаринология: физиолого-биохимические и биомедицинские аспекты: учеб. пособие. Н. Новгород: Нижегородский гос. ун-т, 2019. 620 с.

REFERENCES

1. Paventi G., Pizzuto R., Chieppa G., Passarella S. (2007). L-lactate metabolism in potato tuber mitochondria. *FEBS J.*, 274 (6), 1459–1469.
2. Knull H.R., Walsn J.L. (1992). Association of glycolytic enzymes with the cytoskeleton. *Curr. Top. Cell. Regul.*, 33, 15–30.
3. Saburova E.A., Yagodina L.O. (1990). Kinetic studies of the mechanism of removing substrate inhibition of LDH by anions and pH. *Biochemistry*, 55 (10), 1819–1825. In Russ.
4. Sugrobova N.P., Erokhina T.B., Chebotareva N.A. (1983). Regulation of enzyme activity in adsorption enzyme systems. 3. Interaction of LDH from pig muscles with f-actin. *Molecular Biology*, 17 (2), 430–435. In Russ.
5. Sayd T., Mera T., Martin V., Lalille E. (1998). Spatial distribution of myosin heavy chain isoforms and lactate dehydrogenase M4 in the limb musculature of two crossbred lambs. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 120 (1), 153–163.
6. Tsygankov A.Yu., Motorin Yu.A., Dobrushkin A.E. (1986). Formation of LDH complexes with proteins and polyelectrolytes. Possible physiological role. *Biochemistry*, 51 (4), 590–595. In Russ.
7. Bergman D.A., Winzor D.J. (1989). Thermodynamic nonideality in enzyme catalysis. Effect of albumin on the reduction of pyruvate by lactate dehydrogenase. *Eur. J. Biochem.*, 185 (1), 91–97.
8. Terlecki G., Czapińska E., Hotowy K. (2007). Ultracentrifugation studies of the location of the site involved in the interaction of pig heart lactate dehydrogenase with acidic phospholipids at low pH. A comparison with the muscle form of the enzyme. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 12 (3), 378–395.
9. Bochkareva A.V., Zimin Yu.V., Khomutov A.E. (2008). Changes in the activity of rat liver lactate dehydrogenase under the action of heparin in vitro. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*, 5, 86–88.
10. Evans W.H. (1990). Organelles and membranes of an animal cell. In J.B.C. Findlay (ed.). *Biological Membranes. A practical Approach* (Trans.). Moscow: Mir, pp. 13–61. In Russ.
11. Kochetov G.A. (1980). *Practical Guide to Enzymology*. Moscow: Higher school, 272 p. In Russ.
12. Glantz S. (1999). *Primer of biostatistics* (Yu.A. Danilova: Trans.). Moscow: Praktika, 272 p.
13. Kosenko E.A., Kaminsky Yu.G. (1988). *Carbohydrate Metabolism, Liver and Alcohol*. Pushchino, 149 p. In Russ.
14. Anokhina I.P., Ivanets N.N., Drobysheva V.Ya. (1998). Main advances in studies of drug abuse, toxicomania, alcoholism. *Annals RAMS*, 7, 29–37.
15. Khomutov A.E., Deryugina A.V. (2019). *Heparinology: Physiological, Biochemical and Biomedical Aspects: Textbook*. Nizhni Novgorod, 620 p. In Russ.

16. Tanaka M. Stress and alcohol: research with experimental animals // *Nihon Arucoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 1998. Vol. 33 (1). P. 31–43.
17. Кондашевская М.В., Кактурский Л.В. Нарушение адаптации при посттравматическом стрессовом расстройстве и его коррекция введением малых доз гепарина в эксперименте // *Клин. и эксперим. морфология*. 2018. № 3. С. 63–68.
18. Heikkonen E., Ylikahri R., Roine R. et al. Effect of alcohol on exercise-induced changes in serum glucose and serum free fatty acids // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22 (2). P. 437–443.
19. Березин И.В., Мартинек К., Хмельницкий Ю.Л. Субстратная специфичность алкогольдегидрогеназы в коллоидном растворе воды в органическом растворителе // *Докл. Академии наук СССР*. 1982. Т. 263, № 3. С. 737–741.
20. Fantin V.R., St-Pierre J., Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance // *Cancer Cell*. 2006. Vol. 9 (6). P. 425–434.
21. Орлов А.В., Хомутов А.Е., Зимин Ю.В. и др. Влияние гепарина на сократительную функцию сердца и активность лактатдегидрогеназы кардиомиоцитов после тотальной ишемии // *Ломоносов: материалы Междунар. конф. студентов и аспирантов по фундамент. наукам*. М.: Изд-во МГУ, 1999. Вып. 3. С. 22–23.
22. Хомутов А.Е., Орлов Б.Н. Физиологическая роль гепарина. Горький: Изд-во Горьковск. гос. ун-та, 1987. 77 с.
23. Исаева И.В., Ковалева С.В., Патрики Е.В. и др. Физико-химические свойства и антигепариновая активность протамина лососевых и осетровых рыб // *Хим.-фармакоц. журн.* 1989. № 6. С. 686–691.
16. Tanaka M. (1998). Stress and alcohol: research with experimental animals. *Nihon Arucoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 33 (1), 31–43.
17. Kondashevskaya M.V., Kaktursky L.V. (2018). Adaptation abnormalities in posttraumatic stress disorder corrected by low dose heparin injection in an experiment. *Clin. and Experiment. Morphology*, 3, 63–68.
18. Heikkonen E., Ylikahri R., Roine R. et al. (1998). Effect of alcohol on exercise-induced changes in serum glucose and serum free fatty acids. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 22 (2), 437–443.
19. Berezin I.V., Martinek K., Khmel'nitsky Yu.L. (1982). Substrate specificity of alcohol dehydrogenase in a colloidal solution of water in an organic solvent. *Rep. of the USSR Academy of Sciences*, 263 (3), 737–741. In Russ.
20. Fantin V.R., St-Pierre J., Leder P. (2006). Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell*, 9 (6), 425–434.
21. Orlov A.V., Khomutov A.E., Zimin Yu.V. et al. (1999). The effect of heparin on the contractile function of the heart and the activity of lactate dehydrogenase of cardiomyocytes after total ischemia. Lomonosov: Proceeding of the International conference of students and postgraduates in fundamental sciences. Moscow, pp. 22–23. In Russ.
22. Khomutov A.E., Orlov B.N. (1987). *The Physiological Role of Heparin*. Gorky, 77 p. In Russ.
23. Isaeva I.V., Kovaleva S.V., Patriki E.V. et al. (1989). Physico-chemical properties and antiheparin activity of protamins of salmon and sturgeon. *Pharmaceutical Chemistry J.*, 6, 686–691. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хомутов Александр Евгеньевич — д-р биол. наук, профессор кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Лизунова Алла Сергеевна — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Образец цитирования: Хомутов А.Е., Лизунова А.С. Влияние гепарина и этанола на активность лактатдегидрогеназы в митохондриальной и цитоплазматической фракциях клеток печени крыс // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 27–38.

ABOUT THE AUTHORS

Khomutov Aleksandr Evgenyevich — Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod.

Lizunova Alla Sergeyevna — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Ryzan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

Citation example: Khomutov A.E., Lizunova A.S. (2020). Effect of heparin and ethanol on the activity of lactate dehydrogenase in mitochondrial and cytoplasmic rat liver cell fractions. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 27–38.

Совершенствование интенсивной терапии у пациентов с острым отравлением психодислептиками

Лодягин А.Н.¹, Рахманова Е.А.^{2,3}, Попова Е.А.^{2,3}, Батоцыренов Б.В.¹, Попов А.А.^{2,3},
Большакова М.А.^{2,3}, Рахманов Р.М.^{2,3}

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России

³КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича»

Further development of intensive care in patients with acute psychodysleptic poisoning

Lodyagin A.N.¹, Rakhmanova E.A.^{2,3}, Popova E.A.^{2,3}, Batotzyrenov B.V.¹, Popov A.A.^{2,3},
Bolshakova M.A.^{2,3}, Rakhmanov R.M.^{2,3}

¹Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine

²Krasnoyarsk State Medical University

³N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital

АННОТАЦИЯ

Острое отравление психодислептиками сопровождается активизацией анаэробных процессов, развитием гипоксии, рабдомиолиза и воспалительной реакции, что в конечном итоге определяет возникновение осложнений (ишемии головного мозга, гипотонии, гепаторенального синдрома, пневмонии и т. д.). С целью совершенствования интенсивной терапии больных с острым отравлением психодислептиками проведено исследование, в котором участвовали 148 пациентов с острым отравлением психодислептиками. Контрольную группу составили 75 больных, получавших общепринятую терапию согласно федеральным клиническим рекомендациям. В группу исследования вошли 73 пациента, которым дополнительно назначали этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол).

Острое отравление психодислептиками даже легкой степени сопровождается развитием метаболических нарушений, которые не корригируются стандартной терапией, несмотря на нормализацию сознания и купирование тахикардии. Для острого отравления психодислептиками средней степени тяжести характерно развитие анаэробных процессов, гепаторенального синдрома и воспалительной реакции. Общепринятая терапия не смогла купировать в короткие сроки рассматриваемые патологические реакции. Дополнительное использование мексидола способствовало уменьшению выраженности анаэробных процессов и устранению метаболических нарушений, что позволило сократить сроки реабилитации в 3–4 раза.

Ключевые слова: отравления, психодислептики, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

ABSTRACT

Acute psychodysleptic poisoning is accompanied with the activation of anaerobic processes, development of hypoxia, rhabdomyolysis and an inflammatory reaction, which ultimately determines the occurrence of complications (cerebral ischemia, hypotension, hepatorenal syndrome, pneumonia, etc.). In order to improve the intensive care of patients with acute psychodysleptic poisoning, a study was carried out in which 148 patients with acute psychodysleptic poisoning participated. The control group consisted of 75 patients who received conventional therapy in accordance with Federal Clinical Guidelines. The study group included 73 patients who were additionally prescribed ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol).

Поступила 30.04.2020
Принята 15.05.2020

*Автор, ответственный за переписку
Батоцыренов Баир Васильевич: ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3, лит. А.
E-mail: bbair@mail.ru

Received 30.04.2020
Accepted 15.05.2020

*Corresponding author
Batotzyrenov Bair Vasilyevich: Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 3A, Budapeshtskaya str., Saint-Petersburg, 192242, Russia.
E-mail: bbair@mail.ru

Acute psychodysleptic poisoning, even mild, is accompanied by the development of metabolic disorders that cannot be corrected by standard therapy, despite the consciousness recovery and relief of tachycardia. Acute psychodysleptic poisoning of moderate severity is characterized by the development of anaerobic processes, hepatorenal syndrome and inflammatory response. Conventional therapy could not stop the pathological reactions in a short time. Additional use of mexidol contributed to a decrease in the intensity of anaerobic processes and the elimination of metabolic disorders, which made it possible to shorten the rehabilitation period by 3–4 times.

Keywords: poisonings, psychodysleptics, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

ВВЕДЕНИЕ

Больные с диагнозом отравления наркотиками и психодислептиками либо другими психоактивными веществами (ПАВ) в среднем составляют до 20 % и более от числа всех экстренно поступающих в токсикологические отделения. Структура острых отравлений такими веществами по данным различных токсикологических центров варьирует достаточно широко: от 40 до 74 % случаев — отравления медикаментами, преимущественно психотропного действия, и от 12 до 20 % — наркотическими веществами [1–4]. Токсикологическая ситуация в г. Красноярске (по данным КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича» (МККБСМП), так же как и в России в целом, характеризуется значительным количеством случаев острых отравлений данными препаратами. За 2014–2019 гг. в отделение острых отравлений МККБСМП поступило 1782 чел. с диагнозом «Острое отравление психодислептиками», из них погибло 39. Отравления, как правило, проявлялись нарушением поведения (возбуждение, галлюцинации, склонность к суицидальным действиям и др.), в случаях более тяжелого течения сопровождались судорожными приступами и артериальной гипотензией [5, 6].

Одно из развивающихся направлений в современной медицине — применение лекарственных средств, включающих интермедиаты цикла Кребса (фумаровую и янтарную кислоты), такие как натрия сукцинат, мексидол, цитофлавин, реамберин. Включение этих препаратов в схемы лечения позволяет активизировать метаболические процессы, регулировать пластический и энергетический обмен. Такие схемы применяются в гепатологии, кардиологии и неврологии [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность применения мексидола в интенсивной терапии пациентов с отравлением психодислептиками.

INTRODUCTION

Patients diagnosed with drug and psychodysleptic or other psychoactive substance (PAS) poisoning, account for up to 20% or more of all urgently admitted to toxicological departments on average. The structure of acute poisonings with such substances, according to the data of various toxicological centers, varies quite widely: from 40 to 74% of cases — drug poisonings, mainly psychotropic, and from 12 to 20% — narcotic substances [1–4]. The toxicological situation in Krasnoyarsk (according to N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital (KICEH), as well as in Russia in general, is characterized by a significant number of cases of acute poisonings with these drugs. During 2014–2019, 1782 individuals were admitted to the Medical Toxicology Emergency Department of KICEH diagnosed with acute psychodysleptic poisoning, and 39 of them died. Poisonings, as a rule, manifested itself as a behavior disorder (agitation, hallucinations, suicidal tendencies, etc.), in cases of a more severe course were accompanied by convulsive seizures and arterial hypotension [5, 6].

One of the developing directions in modern medicine is the use of drugs that include intermediates of the Krebs cycle (fumaric and succinic acids), such as sodium succinate, mexidol, cytoflavin, and reamberin. The inclusion of these drugs in treatment regimens allows you to activate metabolic processes, regulate plastic and energy metabolism. Such schemes are used in hepatology, cardiology, and neurology [7, 8].

AIM OF THE RESEARCH

To assess the possibility of mexidol usage in intensive care of patients with psychodysleptic poisoning.

MATERIALS AND METHODS

A single-center, prospective, randomized clinical study was carried out, in which 148 patients were admitted to Medical Toxicology Emergency Department of KICEH within the period of 2016–2019 for acute psychodysleptic poisoning. During the chemi-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование, в котором участвовали 148 пациентов, госпитализированных в отделение для больных с острыми отравлениями КМКБСМП в период 2016–2019 гг. по поводу острого отравления психодислептиками. В ходе химико-токсикологического исследования в биологических средах у участников исследования были выявлены следующие вещества: α PVP (62 %); MDMB-FUBINACA (22 %), MDMB-FUBINACA в сочетании с α PVP (16 %).

Контрольную группу составили 75 больных, получавших общепринятую терапию согласно федеральным клиническим рекомендациям [9]. После проведения оценки степени тяжести отравления с помощью шкалы Poisoning Severity Score (PSS), предложенной H. Persson et al.; степени нарушения сознания — по шкале комы Глазго; возбуждения и седации — по шкале RASS (Richmond Agitation-Sedation scale) [10–12] в данной группе были выделены подгруппы: пациенты с легкой степенью тяжести — 38 чел. и средней степенью тяжести — 37 чел.

В исследуемую группу вошли 73 пациента (с легкой степенью тяжести — 34 чел. и средней степенью тяжести — 39 чел.), которым дополнительно назначали этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) 2 раза в первые сутки терапии: при поступлении (в первые 1–4 ч) внутривенно капельно 250 мг, через 12 ч также внутривенно капельно 250 мг (суточная доза — 500 мг).

Медиана возраста в контрольной группе составляла 29.1 [22.1; 35.5] года, в исследуемой группе — 31.2 [24.2; 37.6] года. В контрольной группе мужчин было 66, женщин — 9, в исследуемой группе — 65, женщин — 8. Таким образом, по полу, возрасту и тяжести состояния группы были сопоставимы.

Исследование метаболитов (глюкоза, лактат), параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови проводили на аппарате GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory, США). Развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры (глюкоза, калий, креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинкиназа и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) крови) определялись в лаборатории КМКБСМП.

Химико-токсикологические исследования мочи (иммунохроматографический анализ, тонкослойная хроматография, газовая хроматография/масс-спектрометрия, газо-жидкостная хро-

матическая хроматография), биологические исследования, следующие вещества были идентифицированы в исследуемых участниках: α PVP (62%); MDMB-FUBINACA (22%), MDMB-FUBINACA в сочетании с α PVP (16%).

Контрольная группа состояла из 75 пациентов, получавших стандартную терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [9]. После оценки тяжести отравления с помощью шкалы Poisoning Severity Score (PSS) [9]; степени нарушения сознания — по шкале Глазго; возбуждения и седации — по шкале RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) [10–12], подгруппы были определены в этой группе: пациенты с легкой степенью тяжести — 38 человек и умеренной — 37 человек.

В исследуемую группу вошли 73 пациента (с легкой степенью тяжести — 34 человека и умеренной — 39 человек), которым дополнительно назначали этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) 2 раза в первый день терапии: при поступлении (в первые 1–4 ч) внутривенно капельно 250 мг, через 12 ч также внутривенно капельно 250 мг (ежедневная доза — 500 мг).

Медиана возраста в контрольной группе была 29.1 [22.1; 35.5] лет, в исследуемой группе — 31.2 [24.2; 37.6] лет. В контрольной группе было 66 мужчин, 9 женщин, в исследуемой группе — 65 мужчин и 8 женщин. Таким образом, группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния.

Метаболиты (глюкоза, лактат), параметры кислотно-основного состояния и газовый состав крови исследовали на анализаторе GEM Premier 3500 Blood Gas Analyzer (Instrumentation Laboratory, USA). Полный анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры (глюкоза, калий, креатинин, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), креатинкиназа и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в крови) определялись в лаборатории КИЦН.

Химико-токсикологические исследования мочи (латеральный тест, тонкослойная хроматография, газовая хроматография/масс-спектрометрия) проводили в лаборатории КИЦН.

Вышеперечисленные показатели исследовали в динамике: при поступлении, после терапии, в зависимости от тяжести, в течение 1–4 дней пребывания в стационаре.

Исследование было одобрено Этическим комитетом в Санкт-Петербурге И.И. Дзхanelidze Research Institute of Emergency Medicine (Minutes No. 8 dated 17.10.2018).

матогрaфия) проводились в химико-токсикологическом отделе клинико-диагностической лаборатории КГБУЗ «Красноярский краевой наркологический диспансер № 1».

Вышеуказанные показатели исследовались в динамике: при поступлении, после проведенной терапии в зависимости от степени тяжести в течение 1–4 сут нахождения в стационаре.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (протокол № 8 от 17.10.2018).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программ Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Поскольку вычисленный показатель свидетельствовал о распределении количественных данных, отличающемся от нормального, для анализа использовались непараметрические критерии. Количественные показатели представлены как медиана и 1-й (25 %) и 3-й (75 %) квартили — $Me [Q_1; Q_3]$. Оценку достоверности различий средних значений проводили с использованием U -критерия Манна — Уитни при уровне значимости $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении у 72 пациентов с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести поводом к вызову бригады скорой помощи явилось состояние, обозначаем как «плохо», а именно сердцебиение и боль в грудной клетке, факт употребления каких-либо ПАВ был скрыт, бригады скорой помощи оказывали помощь согласно приказа министерства здравоохранения РФ от 24 декабря 2012 г. № 1448н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при отравлении веществами нейротропного действия».

У 38 больных контрольной группы (табл. 1–3) при осмотре врачом-токсикологом наблюдалось легкое изменение сознания (эйфория, легкое возбуждение), тахикардия была у 5, тахипноэ — у 7 больных при нормальных показателях сатурации крови кислородом (SpO_2) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2). При исследовании биохимических показателей крови у вышеуказанных больных отмечались умеренная гипергликемия, повышение уровня мочевины в плазме крови, гиперкреатининемия, повышение активности сывороточных трансаминаз и ферментов энергетического обмена. В то же время развернутый анализ крови указывал на возникновение воспалительной реакции. В клиническом анализе мочи — умеренная протеинурия.

Statistical processing of the data obtained was carried out using Microsoft Excel 2016, Statistica 10. Since the calculated indicator testified to the quantitative data distribution, that differed from normal, nonparametric criteria were used for the analysis. Quantitative indicators are presented as a median and the 1st (25%) and 3rd (75%) quartiles — $Me [Q_1; Q_3]$. The significance of differences in mean values was assessed using the Mann-Whitney U -test at a significance level of $p \leq 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Upon admission in 72 patients with mild psychodysleptics poisoning, the reason for calling the ambulance was a condition, denoted as “bad”, namely, heartbeat and chest pain, the fact of using any psychoactive substances was covered up, the ambulance teams provided assistance according to the Order of the Russian Federation’s Ministry of Health of December 24, 2012 No. 1448n “On approval of the standard of emergency medical care in case of poisoning with substances of neurotropic action”.

In 38 patients of the control group (Tables 1–3), when they were examined by a toxicologist, there was a slight change in consciousness (euphoria, mild agitation), tachycardia was in 5, tachypnea — in 7 patients with normal blood oxygen saturation (SpO_2) and oxygen fraction in the inhaled mixture (FiO_2). When studying the biochemical parameters of blood in the above patients, moderate hyperglycemia, an increase in the level of urea in the blood plasma, hypercreatininemia, an increase in the activity of serum transaminases and enzymes of energy metabolism were noted. At the same time, a complete blood count indicated the occurrence of an inflammatory reaction. There was moderate proteinuria in the clinical analysis of urine.

Standard therapy stopped the symptoms of mild acute poisoning on the part of consciousness, hemodynamics and respiratory rate (RR), SpO_2 by the end of the first day — 22.2 [21.2; 23.2] h, however, almost all deviations in clinical and biochemical analyzes remained.

In the study group in 34 patients (Tables 4–6), the initial examination in the Medical Toxicology Emergency Department revealed a similar clinical picture as in the control group (tachycardia was observed in 7 patients, tachypnea — in 8 with normal SpO_2 and FiO_2 values).

The methodology we proposed allowed on average in 9.17 [8.42; 10.2] h ($p \leq 0.05$) to eliminate impairments of consciousness, behavior, hemodynamics and SpO_2 . Blood glucose and urinalysis normalized.

Таблица 1. Изменение показателей уровня сознания, ажитации, гемодинамики и эффективности дыхания у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 1.** Changes in indicators of consciousness level, agitation, hemodynamics and ventilatory efficiency in patients of the control group with mild psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 38)	При выписке On discharge (n = 38)
Степень нарушения сознания (шкала Глазго) (баллы) Consciousness impairment degree (GCS) (points)	15 [14; 15]	14* [14; 15]	15 [14; 15]
Возбуждение-седация (шкала RASS) (баллы) Agitation-sedation (RASS Scale) (points)	0	1.0* [+1.0; +1.0]	0
ЧСС (уд. в 1 мин) Heart rate (beats per minute)	75 [68; 83]	104.6* [102.1; 107.1]	79.4 [70.8; 72.8]
АДс (мм рт. ст.) BPs (mm Hg)	110 [100; 120]	115.1* [112.6; 121.1]	107.0 [103.9; 108.4]
ЧДД (в 1 мин) Respiratory rate (per minute)	15 [14; 16]	20.1* [19.9; 21.5]	18.2* [13.7; 18.9]
SpO ₂ (%)	98 [97; 100]	96.9 [95.7; 98.5]	99.0 [97; 100]
PiO ₂	0.21 [0.21; 0.21]	0.21 [0.21; 0.21]	0.21 [0.21; 0.21]

Примечание. АДс — артериальное давление систолическое; * различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).

Note. BP — systolic blood pressure; * differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 2. Изменение показателей развернутого анализа крови и мочи у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 2.** Changes in indicators of a complete blood count and common urine analysis in patients of the control group with mild psychodysleptic poisoning

Показатели / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 38)	При выписке On discharge (n = 38)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) Leukocytes ($\times 10^9/\text{л}$)	6.32 [5.16; 7.41]	10.3* [9.6; 11.1]	9.8* [9.1; 10.6]
ЛИИ (усл. ед.) LII (arbitrary units)	0.95 [0.69; 1.22]	2.47* [1.70; 3.25]	2.04* [1.21; 3.08]
Белок в моче (г/л) Urine protein (g/l)	0.058 [0.029; 0.089]	0.560* [0.520; 0.600]	0.217* [0.177; 0.275]

Примечание. ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; * различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).

Note. LII — leukocyte intoxication index; * differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 3. Изменение биохимических показателей крови у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 3.** Changes in blood biochemical parameters in patients of the control group with mild psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 38)	При выписке On discharge (n = 38)
Калий (ммоль/л) Potassium (mmol/l)	4.53 [4.02; 4.96]	4.63 [4.11; 5.11]	4.18 [3.66; 4.69]
Глюкоза (ммоль/л) Glucose (mmol/l)	5.03 [4.57; 5.46]	6.53* [6.15; 7.02]	6.39* [6.00; 6.91]
Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol/l)	5.49 [4.0; 6.90]	6.17* [6.04; 6.32]	6.06* [5.93; 6.2]
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	93.7 [82.4; 104.3]	105.3* [103.1; 107.9]	96.8* [94.7; 99.0]
АСТ (ед./л) AST (IU/l)	19.6 [9.8; 28.8]	65.7* [60.7; 72.5]	60.8* [56.8; 67.1]
АЛТ (ед./л) ALT (IU/l)	20.6 [10.3; 30.3]	68.1* [59.2; 79.4]	68.7* [59.8; 80.0]
ЩФ (ед./л) ALP (IU/l)	76.4 [53.3; 98.2]	193.5* [166.0; 228.3]	216.2* [190.0; 249.4]
ЛДГ (ед./л) LDH (IU/l)	371.5 [302; 425.8]	886.7* [867.4; 911.1]	835.4* [814.4; 862.1]
Креатинкиназа (ед./л) Creatine kinase (IU/l)	98.0 [49.1; 144]	665.0* [641.1; 695.3]	612.0* [593.6; 635.3]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).

Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 4. Изменение показателей уровня сознания, агитации, гемодинамики и эффективности дыхания у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 4.** Changes in indicators of consciousness level, agitation, hemodynamics and ventilatory efficiency in patients of the study group with mild psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 34)	При выписке On discharge (n = 34)
Степень нарушения сознания (шкала комы Глазго) (баллы) Consciousness impairment degree (GCS) (points)	15 [14; 15]	14* [14; 15]	15 [14; 15]
Возбуждение-седация (шкала RASS) (баллы) Agitation-sedation (RASS Scale) (points)	0	1.0* [+1.0; +1.0]	0
ЧСС (уд. в 1 мин) / Heart rate (beats per minute)	75 [68; 83]	106.0* [103.5; 108.5]	78.7 [70.1; 72.1]
АДс (мм рт. ст.) / BPs (mm Hg)	110 [100; 120]	116.5* [114.0; 122.5]	106 [102.8; 110.2]
ЧДД (в 1 мин) / Respiratory rate (per minute)	15 [14; 16]	20.5* [10.3; 21.9]	17.8* [13.3; 18.6]
SpO ₂ (%)	98 [97; 100]	96.7 [95.5; 98.3]	99.0 [97; 100]
FiO ₂	0.21 [0.21; 0.21]	0.21 [0.21; 0.21]	0.21 [0.21; 0.21]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Стандартная терапия купировала симптомы острого отравления легкой степени тяжести со стороны сознания, гемодинамики и частоты дыхательных движений (ЧДД), SpO₂ к концу первых суток — 22.2 [21.2; 23.2] ч, однако практически все отклонения в клинических и биохимических анализах сохранялись.

В исследуемой группе у 34 больных (табл. 4–6) первичный осмотр в отделении острых отравлений выявил схожую клиническую картину, что и в контрольной группе (тахикардия наблюдалась у 7 больных, тахипноэ — у 8 при нормальных показателях SpO₂ и FiO₂).

Использование предлагаемой нами методики позволило в среднем через 9.17 [8.42; 10.2] ч ($p \leq 0.05$) устранить нарушения сознания, поведенческой реакции, гемодинамики и SpO₂. Нормализовались показатели глюкозы в крови и клинического анализа мочи.

При поступлении у 76 больных контрольной и исследуемой групп (табл. 7–10) отравление

Upon admission, in 76 patients of the control and study groups (Tables 7–10) the poisoning manifested itself as a behavior disorder (agitation, hallucinations, suicidal tendencies, etc.), but it was not accompanied by convulsive seizures and arterial hypotension; this clinical picture corresponded to the moderate severity on the PSS Scale.

Of the 37 patients in the control group (see Tables 7–9), 10 had tachycardia; when patients of the control group were examined by paramedics, the low SpO₂ values were noted, which required oxygen inhalation (FiO₂ — 0.45 [0.40; 0.58]). On admission to the Medical Toxicology Emergency Department, a detailed study of biochemical, clinical and blood gas parameters in the above patients revealed hypoxemia (partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) — 78.6 [75.0; 85.3] mm Hg) in combination with the significant increase in lactate concentration (3.87 [3.08; 5.18] mmol/l): compensated metabolic acidosis was observed in arterial blood (partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) —

Таблица 5. Изменение показателей развернутого анализа крови и мочи у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 5.** Changes in indicators of a complete blood count and common urine analysis in patients of the study group with mild psychodysleptics poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 34)	При выписке On discharge (n = 34)
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	6.32 [5.16; 7.41]	10.5* [9.8; 11.3]	9.3* [8.6; 10.1]
ЛИИ (усл. ед.) LII (arbitr. units)	0.95 [0.69; 1.22]	2.51* [1.74; 3.29]	2.02* [1.19; 3.06]
Белок в моче (г/л) Urine protein (g/l)	0.058 [0.029; 0.089]	0.571* [0.531; 0.611]	0.062 [0.033; 0.092]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 6. Изменение биохимических показателей крови у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками легкой степени тяжести**Table 6.** Changes in blood biochemical parameters in patients of the study group with mild psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 34)	При выписке On discharge (n = 34)
Калий (ммоль/л) Potassium (mmol/l)	4.53 [4.02; 4.96]	4.86 [4.36; 5.36]	4.21 [3.69; 4.72]
Глюкоза (ммоль/л) Glucose (mmol/l)	5.03 [4.57; 5.46]	6.65* [6.27; 7.14]	5.80* [5.41; 6.32]
Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol/l)	5.49 [4.0; 6.90]	6.29* [6.16; 6.44]	5.92* [6.07; 6.34]
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol/l)	93.7 [82.4; 104.3]	102.9* [100.8; 105.4]	96.1* [94.0; 98.3]
АСТ (ед./л) AST (IU/l)	19.6 [9.8; 28.8]	67.1* [62.1; 73.9]	59.9* [55.9; 66.2]
АЛТ (ед./л) ALT (IU/l)	20.6 [10.3; 30.3]	69.5* [60.6; 80.8]	68.0* [60.5; 80.7]
ЩФ (ед./л) ALP (IU/l)	76.4 [53.3; 98.2]	206.5* [179.0; 241.3]	147.3* [120.0; 283.1]
ЛДГ (ед./л) LDH (IU/l)	371.5 [302; 425.8]	931.0* [911.7; 955.4]	572.9* [551.2; 601.3]
Креатинкиназа (ед./л) Creatine kinase (IU/l)	98 [49.1; 144]	698.3* [674.4; 728.6]	329.2* [308.4; 356.4]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 7. Изменение показателей уровня сознания, ажитации, гемодинамики и эффективности дыхания у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 7.** Changes in indicators of consciousness level, agitation, hemodynamics and ventilatory efficiency in patients of the control group with moderate psychodysleptics poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 37)	2-е сутки 2 nd day (n = 37)	3-е сутки 3 rd day (n = 12)
Степень нарушения сознания (шкала комы Глазго) (баллы) Consciousness impairment degree (GCS) (points)	15 [14; 15]	11.6* [10.6; 12.6]	13.7 [13.4; 14.2]	15 [14; 15]
Возбуждение-седация (шкала RASS) (баллы) Agitation-sedation (RASS Scale) (points)	0	1.92* [+1.4; +2.4]	0.47 [+0.3; +0.8]	0
ЧСС (уд. в 1 мин) Heart rate (beats per minute)	75 [68; 83]	97.8* [92.6; 102.6]	80.1* [79.1; 81.1]	80.4* [79.4; 81.4]
АДс (мм рт. ст.) / BPs (mm Hg)	110 [100; 120]	115.8 [113.5; 120.6]	114.9 [112.6; 119.7]	109.2 [106.7; 111.2]
ЧДД (в 1 мин) Respiratory rate (per minute)	15 [14; 16]	21.7* [20.4; 23.1]	19.5* [19.0; 20.8]	17.4* [14.9; 20.1]
SpO ₂ (%)	98 [97; 100]	93.9* [92.9; 95.7]	96.2* [95.9; 97.6]	99.1 [98.6; 99.5]
PaO ₂ (мм рт. ст.) / PaO ₂ (mm Hg)	90 [85; 95]	78.6* [75.0; 85.3]	68.9* [65.3; 75.6]	83.5 [79.9; 90.2]
FiO ₂	0.21 [0.21; 0.21]	0.45* [0.40; 0.58]	0.33* [0.27; 0.38]	0.24 [0.21; 0.40]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 8. Изменение показателей развернутого анализа крови и мочи у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 8.** Changes in indicators of complete blood count and common urine analysis in patients of the control group with moderate psychodysleptic poisoning

Показатели / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 37)	2-е сутки 2 nd day (n = 37)	3-е сутки 3 rd day (n = 12)
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	6.32 [5.16; 7.41]	10.4* [9.7; 11.2]	10.1* [9.2; 11.2]	10.1* [9.2; 11.2]
ЛИИ (усл. ед.) LII (arbitr. units)	0.95 [0.69; 1.22]	2.27* [1.95; 2.91]	2.16* [1.84; 2.80]	2.13* [1.81; 2.77]
Белок в моче (г/л) Urine protein (g/l)	0.058 [0.029; 0.089]	0.631* [0.551; 0.681]	0.845* [0.597; 1.421]	0.241* [0.177; 0.368]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Таблица 9. Изменение биохимических показателей крови у больных контрольной группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 9.** Changes in biochemical parameters of blood in patients of the control group with moderate psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicators	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 37)	2-е сутки 2 nd day (n = 37)	3-е сутки 3 rd day (n = 12)
Калий (ммоль/л) Potassium (mmol/l)	4.53 [4.02; 4.96]	4.84 [4.59; 5.36]	4.36 [3.91; 5.15]	4.18 [3.73; 4.97]
Глюкоза (ммоль/л) Glucose (mmol/l)	5.03 [4.57; 5.46]	6.49* [6.11; 6.98]	7.35* [6.97; 7.84]	6.64* [5.80; 7.97]
Лактат (ммоль/л) Lactate (mmol/l)	1.10 [0.70; 1.50]	3.87* [3.08; 5.18]	4.33* [3.54; 5.64]	1.45 [1.05; 1.85]
PaCO ₂ (мм рт. ст.) PaCO ₂ (mm Hg)	40 [37.5; 42.5]	42.4 [40.8; 45.8]	39.4 [37.8; 43.3]	39.8 [38.2; 43.7]
pH	7.40 [7.38; 7.43]	7.36 [7.33; 7.40]	7.34 [7.31; 7.38]	7.38 [7.36; 7.41]
BE (ммоль/л) (mmol/l)	0.5 [−0.75; 1.75]	−2.79* [−3.58; −2.29]	−3.18* [−3.97; −2.49]	−0.5 [−1.75; 1.25]
Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol/l)	5.49 [4.0; 6.90]	6.45* [6.26; 6.83]	6.12* [5.93; 6.50]	5.56 [5.30; 6.07]
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μmol/l)	93.7 [82.4; 104.3]	104.5* [91.1; 121.9]	101.3* [94.8; 113.5]	97.5 [88.3; 114.6]
АСТ (ед./л) AST (IU/l)	19.6 [9.8; 28.8]	73.8* [68.8; 83.2]	182.7* [139.6; 251.1]	121.3* [117.3; 128.6]
АЛТ (ед./л) ALT (IU/l)	20.6 [10.3; 30.3]	76.0* [71.5; 84.3]	193.0* [168.3; 238.2]	124.6* [116.8; 139.0]
ЩФ (ед./л) ALP (IU/l)	76.4 [53.3; 98.2]	232.2* [201.8; 288.6]	276.4* [248.9; 327.4]	246.4* [225.6; 284.8]
ЛДГ (ед./л) LDH (IU/l)	371.5 [302; 425.8]	1045.7* [995.0; 1139.4]	1001.6* [960.4; 1076.6]	842.5* [821.6; 882.0]
Креатинкиназа (ед./л) Creatine kinase (IU/l)	98.0 [49.1; 144]	861.0* [840.1; 900.5]	807.0* [787.1; 847.5]	633.0* [612.8; 670.5]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

проявлялось нарушением поведения (возбуждение, галлюцинации, наклонность к суицидальным действиям и др.), но при этом не сопровождалось судорожными приступами и артериальной гипотензией, т. е. данная клиническая кар-

42.4 [40.8; 45.8] mm Hg, buffer bases BE = −2.79 [−3.58; −2.29], pH = 7.36 [7.33; 7.40]).

The high level of glucose, LDH, and creatine kinase indicated an increase in the role of anaerobic processes, which is obviously associated with the

Таблица 10. Изменение показателей уровня сознания, ажитации, гемодинамики и эффективности дыхания у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 10.** Changes in indicators of consciousness level, agitation, hemodynamics and ventilatory efficiency in patients of the study group with moderate psychodysleptics poisoning

Показатель / Indicator	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 39)	2-е сутки 2 nd day (n = 25)
Степень нарушения сознания (шкала комы Глазго) (баллы) Consciousness impairment degree (GCS) (points)	15 [14; 15]	11.3* [10.3; 12.3]	15 [14; 15]
Возбуждение-седация (шкала RASS) (баллы) Agitation-sedation (RASS Scale) (points)	0	1.98* [+1.5; +2.5]	0
ЧСС (уд. в 1 мин) / Heart rate (beats per minute)	75 [68; 83]	100.7* [95.5; 105.9]	79.3* [78.3; 80.6]
АДс (мм рт. ст.) / BPs (mm Hg)	110 [100; 120]	119.3* [117.0; 122.3]	107.6 [105.9; 110.2]
ЧДД (в 1 мин) / Respiratory rate (per minute)	15 [14; 16]	22.4* [21.1; 23.8]	17.1* [14.6; 20.0]
SpO ₂ (%)	98 [97; 100]	92.0* [91.0; 94.8]	99.0 [98.5; 99.5]
PaO ₂ (мм рт. ст.) / PaO ₂ (mm Hg)	90 [85; 95]	76.2* [72.6; 82.9]	81.6 [78.6; 85.7]
FiO ₂	0.21 [0.21; 0.21]	0.45* [0.40; 0.58]	0.21 [0.21; 0.21]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

тина соответствовала средней степени тяжести по шкале PSS.

Из 37 пациентов контрольной группы (см. табл. 7–9) у 10 наблюдалась тахикардия, при осмотре больных контрольной группы сотрудниками скорой медицинской помощи отмечались пониженные значения SpO_2 , что потребовало ингаляции кислородом (FiO_2 — 0.45 [0.40; 0.58]). Подробное изучение биохимических, клинических показателей и показателей газов крови у вышеуказанных пациентов при поступлении в отделение острых отравлений выявило гипоксемию (парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) — 78.6 [75.0; 85.3] мм рт. ст.) на фоне значительного повышения концентрации лактата (3.87 [3.08; 5.18] ммоль/л): в артериальной крови наблюдался компенсированный метаболический ацидоз (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) — 42.4 [40.8; 45.8] мм рт. ст., буферные основания BE = -2.79 [-3.58; -2.29], pH — 7.36 [7.33; 7.40]).

Возрастание уровня глюкозы, ЛДГ, креатинкиназы свидетельствовало о повышении роли анаэробных процессов, что, очевидно, связано с блокадой реабсорбции катехоламинов. Косвенным образом это подтверждало усиление воспалительной реакции.

Все эти изменения происходили на фоне значительной активации ферментативной активности печени, увеличения уровня мочевины, креатинина и протеинурии, что могло свидетельствовать о значительном напряжении детоксикационных функций организма.

На 2-е сутки пребывания пациентов в стационаре сохранялась стабильная гемодинамика, оптимизировался уровень сознания, однако, несмотря на проводимую стандартную терапию, 12 больным потребовалась седация, при этом (в среднем по группе) наблюдалось умеренное тахипноэ, SpO_2 удавалось поддерживать на нормальном уровне за счет увеличения FiO_2 — 0.33. Вышеуказанную картину мы связываем с продолжающейся тканевой гипоксией (PaO_2 — 68.9 [65.3; 75.6] мм рт. ст.). В артериальной крови наблюдался субкомпенсированный метаболический ацидоз ($PaCO_2$ — 39.4 [37.8; 43.3] мм рт. ст., BE = -3.18, [-3.97; -2.49], pH — 7.34 [7.31; 7.38]) на фоне сохранения анаэробных процессов (лактат — 4.33 [3.54; 5.64] ммоль/л, высокие значения глюкозы, ЛДГ и креатинкиназы). Дальнейшая активация печеночных ферментов, а также повышенное содержание показателей мочевины и креатинина усугублялось протеинурией.

blockade of catecholamine reabsorption. Indirectly, this confirmed an increase in the inflammatory response.

All these changes occurred alongside with the significant activation of liver enzymatic activity, with the increased levels of urea, creatinine and proteinuria, which could indicate a significant tension in the detoxification functions of the body.

On the 2nd day of hospital stay, hemodynamics remained stable, the level of consciousness was optimized, however, despite the ongoing standard therapy, 12 patients required sedation, while (on average for the group) moderate tachypnea was observed, SpO_2 could be maintained at a normal level due to increase in FiO_2 — 0.33. We associate the above picture with continuing tissue hypoxia (PaO_2 — 68.9 [65.3; 75.6] mm Hg). Subcompensated metabolic acidosis was observed in arterial blood ($PaCO_2$ — 39.4 [37.8; 43.3] mm Hg, BE = -3.18, [-3.97; -2.49], pH — 7.34 [7.31; 7.38]) along with the persisting anaerobic processes (lactate — 4.33 [3.54; 5.64] mmol/l, high values of glucose, LDH and creatine kinase). Further activation of liver enzymes, as well as increased levels of urea and creatinine, were aggravated by proteinuria.

In patients of the control group, the consequences of psychodysleptics consumption were stopped only by the 3–5th day, but these patients subsequently developed septic pneumonia.

In 39 patients of the study group (Tables 10–12), on admission a picture similar to that of the control group was observed. Thus, tachycardia was observed in 12 patients with stable blood pressure, PaO_2 — 76.2 [72.6; 82.9] mm Hg, the concentration of lactate — 3.98 [3.19; 5.29] mmol/l, FiO_2 — 0.45 [0.40; 0.58]; in arterial blood — compensated metabolic acidosis ($PaCO_2$ — 41.1 [39.5; 45.0] mm Hg, BE = -2.87 [-3.66; -2.37], pH — 7.35 [7.32; 7.39]).

The addition of mexidol to intensive care allowed to reduce the intensity of anaerobic processes and optimize energy metabolism at the cellular level, as evidenced by the normalization of PaO_2 — 81.6 [78.6; 85.7] mm Hg ($p > 0.5$), FiO_2 — 0.21 [0.21; 0.21], blood glucose and the lactate concentration (1.18 [1.09; 1.27] mmol/l). In our opinion, this made possible the reduction in the enzymatic activity, leukocytosis by 19%, while the rehabilitation period was limited by 1–2 days (already on the 1st day, the RASS score was 0 points).

CONCLUSION

Acute psychodysleptic poisoning, even of a mild degree, is accompanied by the development of meta-

Таблица 11. Изменение показателей развернутого анализа крови и мочи у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 11.** Changes in indicators of a complete blood count and common urine analysis in patients of the study group with moderate psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicator	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 39)	2-е сутки 2 nd day (n = 25)
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л) Leukocytes ($\times 10^9$ /l)	6.32 [5.16; 7.41]	10.8* [10.1; 11.4]*	8.74* [7.70; 9.70]
ЛИИ (усл. ед.) LII (arbitr. units)	0.95 [0.69; 1.22]	2.34* [1.61; 3.58]	2.12* [1.39; 3.21]
Белок в моче (г/л) Urine protein (g/l)	0.058 [0.029; 0.089]	0.650* [0.570; 0.710]	0.125* [0.064; 0.205]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

У больных контрольной группы купировать последствия потребления психодислептиков удалось только к 3–5-м суткам, но у пациентов впоследствии развилась септическая пневмония.

У 39 пациентов исследуемой группы (табл. 10–12) при поступлении отмечалась аналогичная картина, что и в контрольной группе. Так, тахикардия наблюдалась у 12 больных при стабильных показателях АДс, PaO_2 — 76.2 [72.6; 82.9] мм рт. ст., концентрация лактата — 3.98 [3.19; 5.29] ммоль/л, FiO_2 — 0.45 [0.40; 0.58]; в артериальной крови — компенсированный метаболический ацидоз ($PaCO_2$ — 41.1 [39.5; 45.0] мм рт. ст., BE = -2.87 [-3.66; -2.37], pH — 7.35 [7.32; 7.39]).

bolic disorders that are not eliminated by conventional therapy, despite the normalization of consciousness and relief of tachycardia. Acute psychodysleptic poisoning of moderate severity is characterized by the development of anaerobic processes, hepatorenal syndrome and an inflammatory reaction. Conventional therapy cannot stop the pathological reactions in a short time.

The use of mexidol allowed to reduce the intensity of anaerobic processes and contributed to the optimization of metabolic disorders, which led to a 3–4-fold reduction in the rehabilitation period.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 12. Изменение биохимических показателей крови у больных исследуемой группы с отравлением психодислептиками средней степени тяжести**Table 12.** Changes in biochemical blood parameters in patients of the study group with moderate psychodysleptic poisoning

Показатель / Indicator	Норма / Normal	При поступлении On admission (n = 39)	2-е сутки 2 nd day (n = 25)
Калий (ммоль/л) Potassium (mmol/l)	4.53 [4.02; 4.96]	4.93 [4.68; 5.44]	4.07 [3.82; 4.61]
Глюкоза (ммоль/л) Glucose (mmol/l)	5.03 [4.57; 5.46]	6.68* [5.89; 7.93]	4.97 [4.51; 5.43]
Лактат (ммоль/л) Lactate (mmol/l)	1.10 [0.70; 1.50]	3.98 [3.19; 5.29]	1.18 [1.09; 1.27]
$PaCO_2$ (мм рт. ст.) mm Hg)	40 [37.5; 42.5]	41.1 [39.5; 45.0]	39.9 [38.3; 43.7]
pH	7.40 [7.38; 7.43]	7.35 [7.32; 7.39]	7.39 [7.37; 7.41]
BE (ммоль/л) mmol/l)	0.5 [-0.75; 1.75]	-2.87 [-3.66; -2.37]	-0.3 [-1.05; 0.61]
Мочевина (ммоль/л) Urea (mmol/l)	5.49 [4.0; 6.90]	6.71* [6.52; 6.96]	5.56 [4.07; 6.94]
Креатинин (мкмоль/л) Creatinine (μ mol/l)	93.7 [82.4; 104.3]	107.1* [100.4; 115.8]	97.5 [86.8; 117.4]
АСТ (ед./л) AST (IU/l)	19.6 [9.8; 28.8]	75.9* [70.9; 84.3]	68.3* [64.3; 73.6]
АЛТ (ед./л) ALT (IU/l)	20.6 [10.3; 30.3]	78.3* [73.8; 85.4]	66.7* [62.7; 72.8]
ЩФ (ед./л) ALP (IU/l)	76.4 [53.3; 98.2]	234.5* [204.1; 289.8]	207.1* [186.4; 234.5]
ЛДГ (ед./л) LDH (IU/l)	371.5 [302; 425.8]	1076.4* [1020.7; 1154.8]	779.8* [759.8; 806.1]
Креатинкиназа (ед./л) Creatine kinase (IU/l)	98 [49.1; 144]	886.4* [865.5; 913.2]	546.0* [522.5; 572.4]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0.05$).
Differences are significant in comparison with normal indicator (in $p \leq 0.05$).

Включение дополнительно в интенсивную терапию мексидола позволило уменьшить выраженность анаэробных процессов и оптимизировать энергетические процессы на клеточном уровне, о чем свидетельствовала нормализация показателей PaO_2 — 81.6 [78.6; 85.7] мм рт. ст., FiO_2 — 0.21 [0.21; 0.21], уровня глюкозы в крови и концентрации лактата (1.18 [1.09; 1.27] ммоль/л). На наш взгляд, это позволило снизить ферментативную активность, лейкоцитоз на 19 %, при этом сроки реабилитации сократились до 1–2 сут (уже на 1-е сутки оценка по шкале RASS составляла 0 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое отравление психодислептиками даже легкой степени сопровождается развитием мета-

болических нарушений, которые не устраняются стандартной терапией, несмотря на нормализацию сознания и купирование тахикардии. Для острого отравления психодислептиками средней степени тяжести характерно развитие анаэробных процессов, гепаторенального синдрома и воспалительной реакции. Общепринятая терапия не может купировать в короткие сроки рассматриваемые патологические реакции.

Использование мексидола позволило уменьшить выраженность анаэробных процессов и способствовало оптимизации метаболических нарушений, что привело к сокращению сроков реабилитации в 3–4 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзберг О.Р., Шилейко И.Д., Лисковский О.В. Новые психоактивные вещества // Мед. журн. 2018. № 4. С. 4–9.
2. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) // Drug Alcohol Depend. 2012. Vol. 120 (1–3). P. 238–241.
3. Nobis F. “Legal-High”-Produkte — wirklich illegal? // Neue Zeitschrift für Strafrecht. 2012. Bd. 8. P. 422–425.
4. The CBHSQ Report. Jan 3, 2013. Trends in Adolescent Substance Use and Perception of Risk from Substance Use / Lipari R.N. URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385059/pdf/Bookshelf_NBK385059.pdf. Дата обращения: 29.09.2019.
5. Егоров А.Ю. Дизайнерские наркотики: новая проблема подростковой наркологии // Вопр. психического здоровья детей и подростков. 2018. Т. 18, № 2. С. 83–91.
6. Зобнин Ю.В., Стадлер Е.М. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («Спайсами») // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2014. Т. 131, № 8. С. 130–135.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и др. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 12. С. 71–77.
8. Макиев Г.Г., Гурина А.Е., Габолова Н.А. Влияние мексидола на состояние про- и антиоксидантной систем при экспериментальном остром респираторном дистресс-синдроме // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 2018. Т. 21, № 8. С. 52–57.
9. Федеральные клинические рекомендации. Отравления психотропными средствами, не классифицированные в других рубриках / под ред. Ю.Н. Остапенко. М., 2013. 38 с.
10. Ветшева М.С., Подкорытова О.Л., Котенко О.Н. и др. Интегральные шкалы и их значение в снижении летальности у пациентов в критическом состоянии // Мед. алфавит. 2015. Т. 3, № 14. С. 6–11.
11. Синевиц А.А., Копытов А.В. Анализ продуктивной симптоматики по шкале позитивных симптомов

REFERENCES

1. Aizberg O.R., Shileyko I.D., Liskovskiy O.V. (2018). New psychoactive substances. *Medical Journal*, 4, 4–9.
2. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.*, 120 (1–3), 238–241.
3. Nobis F. (2012). “Legal-High”-Produkte — wirklich illegal? *Neue Zeitschrift für Strafrech.*, 8, 422–425.
4. Lipari R. (2013, Jan 3). The CBHSQ Report. Trends in Adolescent Substance Use and Perception of Risk from Substance Use. Retrieved Sept. 29, 2019 from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385059/pdf/Bookshelf_NBK385059.pdf.
5. Egorov A.Yu. (2018). Design drugs: a new problem in adolescent addictology. *Mental Health of Children and Adolescent*, 18 (2), 83–91.
6. Zobnin Y.V., Stadler E.M. (2014). Acute poisoning with synthetic cannabinoids (“Spice”). *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 131 (8), 130–135.
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V. et al. (2017). A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 117 (12), 71–77.
8. Makiev G.G., Gurina A.E., Gabolaeva N.A. (2018). Influence of mexidol on condition of the pro- and antioxidant systems in experimental acute respiratory distress syndrome. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 21 (8), 52–57.
9. Ostapenko Yu.N. (ed.) (2013). *Federal Clinical Guidelines. Poisoning by Psychotropic Drugs, not Elsewhere Classified*, 38 p. In Russ.
10. Vetsheva M.S., Podkorytova O.L., Kotenko O.N. et al. (2015). Integral scales and its importance in reducing mortality in patients in critical condition. *Medical Alphabet*, 3 (14), 6–11.
11. Sinevich A.A., Kopytov A.V. (2016). An analysis of psychopathological symptomatology of emotional-

- PANSS у лиц мужского пола с зависимостью от курительных смесей из Республики Беларусь // Воен. медицина. 2016. № 3. С. 64–70.
12. Халимов Ю.Ш., Бекмухаметов А.Ф., Кузьмич В.Г. Перспективы применения шкальной оценки тяжести состояния и прогноза пострадавших при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций // Опыт применения сил и средств медицинской службы вооруженных сил министерства обороны РФ (МО СССР) при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС: Материалы всероссийской науч.-практ. конф. СПб., 2016. С. 252–254.
 12. Khalimov Yu.Sh, Bektukhametov A.F., Kuzmich V.G. (2016). Prospects for the use of a scale assessment of the severity and the prognosis of victims during the elimination of the medical and sanitary consequences of emergency situations. The experience of using the forces and means of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation's Ministry of Defense in the elimination of the medical and sanitary consequences of emergency situations: Materials of the All-Army Scientific and Practical. Conf. Saint-Petersburg, pp. 252–254. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лодягин Алексей Николаевич — д-р мед. наук, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Рахманова Екатерина Андреевна — ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом последипломного образования (ПО) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения острых отравлений КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича».

Попова Елена Анатольевна — д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; куратор отделения острых отравлений КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича».

Батоцыренов Баир Васильевич — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Попов Андрей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; куратор отделения реанимации № 5 КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича».

Большакова Мария Андреевна — канд. мед. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации № 5 КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича».

Рахманов Роман Михайлович — ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный

behavioural registry (using PANSS) in male smoking blends addicts from Belarus. *Military Medicine*, 3, 64–70.

12. Khalimov Yu.Sh, Bektukhametov A.F., Kuzmich V.G. (2016). Prospects for the use of a scale assessment of the severity and the prognosis of victims during the elimination of the medical and sanitary consequences of emergency situations. The experience of using the forces and means of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation's Ministry of Defense in the elimination of the medical and sanitary consequences of emergency situations: Materials of the All-Army Scientific and Practical. Conf. Saint-Petersburg, pp. 252–254. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Lodyagin Aleksey Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Head, Clinical Toxicology Department, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

Rakhmanova Ekaterina Andreyevna — Assistant, Department of Mobilization Training of Health Care, Disaster Medicine and Ambulance with the Postgraduate Course (PC), Krasnoyarsk State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Acute Poisoning Department, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital.

Popova Elena Anatolyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Mobilization Training of Health Care, Disaster Medicine and Ambulance with PC, Krasnoyarsk State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Acute Poisoning Department, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical of Emergency Hospital.

Batotsyrenov Bair Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Clinical Toxicology, Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

Popov Andrey Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Mobilization Training of Health Care, Disaster Medicine and Ambulance with PC, Krasnoyarsk State Medical University; Curator, Intensive Care Unit No. 5, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital.

Bolshakova Mariya Andreyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Mobilization Training of Health Care, Disaster Medicine and Ambulance with PC, Krasnoyarsk State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Unit No. 5, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital.

Rakhmanov Roman Mikhailovich — Assistant, Department of Mobilization Training of Health Care, Disaster Medicine and Ambulance with PC, Krasnoyarsk State Medical University; Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Unit No. 5, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital.

медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации № 5 КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича».

Образец цитирования: Лодягин А.Н., Рахманова Е.А., Попова Е.А., Батоцыренов Б.В., Попов А.А., Большакова М.А., Рахманов Р.М. Совершенствование интенсивной терапии у пациентов с острым отравлением психодислептиками // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 39–51.

Citation example: Lodyagin A.N., Rakhmanova E.A., Popova E.A., Batotzyrenov B.V., Popov A.A., Bolshakova M.A., Rakhmanov R.M. (2020). Further development of intensive care in patients with acute psychodysleptic poisoning. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 39–51.



Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии

Надеев А.П.^{1,2}, Карпов М.А.^{1,2}, Абышев А.А.¹, Ключин В.Д.², Овсянко Е.В.¹, Логинова А.Б.¹, Ляшенко С.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

Etiological and pathomorphological characteristics of congenital pneumonia

Nadeev A.P.^{1,2}, Karpov M.A.^{1,2}, Abyshev A.A.¹, Klochin V.D.², Ovsyanko E.V.¹, Loginova A.B.¹, Lyashenko S.L.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

С целью изучения этиологических факторов и патоморфологических изменений лёгких при врожденной пневмонии у детей исследовано 80 историй болезней и протоколов патолого-анатомических вскрытий умерших детей, поступивших в патологоанатомические отделения многопрофильных детских стационаров г. Новосибирска за 2018–2019 гг. Оценивались такие данные, как пол, возраст, доношенность, данные прижизненного и посмертного бактериологических исследований, а также результаты гистологического исследования внутренних органов и, учитывая неразрывность системы мать — плацента — плод и роль печени как барьерного органа при перинатальных инфекциях, плаценты и печени.

Выявлено, что летальные исходы вследствие врожденной пневмонии чаще наблюдаются у мальчиков и преимущественно у недоношенных детей. Врожденная пневмония в большинстве случаев являлась частью генерализованного инфекционного процесса (неонатальный сепсис, внутриутробная инфекция) (до 85 %), с частым поражением кишечника (энтероколит), печени (фетальный гепатит). Основные этиологические факторы врожденной пневмонии — *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* или бактериально-бактериальные ассоциации с теми же возбудителями. В морфологической картине лёгких преобладала интерстициально-десквамативная пневмония.

Ключевые слова: врожденная пневмония, неонатальный сепсис, этиология, патологическая анатомия.

ABSTRACT

In order to study the etiological factors and pathomorphological changes in lungs in congenital pneumonia, 80 case histories and autopsy records of deceased children who were admitted to the pathological departments of multidisciplinary children's hospitals in Novosibirsk in 2018–2019 were analyzed. Such parameters as gender, age, maturity, data from intravital and postmortem bacteriological tests, as well as the results of histological examination of internal organs and, taking into account the continuity of the mother — placenta — fetus system and the role of the liver as a barrier organ in perinatal infections, placenta and liver, were assessed.

It was found that fatal outcomes due to congenital pneumonia are more often observed in boys, and mainly in premature newborn infants. Congenital pneumonia in most cases was part of a generalized infectious process (neonatal sepsis, intrauterine infection) (up to 85%), with frequent damage to the intestine (enterocolitis), liver (fetal hepatitis). The main etiological factors of congenital pneumonia are *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* or bacterial-bacterial associations of the above pathogens. The morphological picture of the lungs was dominated by desquamative interstitial pneumonia.

Keywords: congenital pneumonia, neonatal sepsis, etiology, pathological anatomy.

Поступила 02.04.2020
Принята 27.04.2020

*Автор, ответственный за переписку

Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 02.04.2020
Accepted 27.04.2020

*Corresponding author

Nadeev Aleksandr Petrovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что врожденная пневмония — это острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов лёгких в результате ante- и/или интранатального инфицирования, имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 ч жизни ребенка.

В период с 2000 по 2015 г. заболеваемость пневмонией в мире снизилась на 30 %, летальность — на 32 %, а в детском возрасте — на 50 % [1]. Однако, несмотря на снижение общей летальности от пневмонии, она до сих пор остаётся одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний у детей. Так, у детей младше 2 лет почти 80 % случаев смерти приходится на вторичные пневмонии [2]. В Китае за период с 2009 по 2015 г. смертность среди детей в возрасте до пяти лет снизилась на 37,1 %. Основными причинами смерти в 2015 г. у детей в возрасте до пяти лет стали осложнения преждевременных родов (17,4 %), асфиксия при рождении (15,2 %), врожденные аномалии (14,1 %), несчастные случаи (13,5 %) и пневмония (12,4 %) [3].

Наибольший риск смерти от пневмонии в детском возрасте приходится на неонатальный период. По оценке M.D. Nissen [4] от пневмонии ежегодно умирает от 750 000 до 1,2 млн новорожденных, что составляет 10 % от общей детской смертности.

ВОЗ отмечает актуальность исследований по идентификации возбудителей пневмонии у детей, так как это имеет решающее значение для этиотропного лечения. Однако идентификация возбудителей представляет определенные сложности [5].

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных существенно отличается от других возрастных периодов. Этиология и эпидемиология врожденных и неонатальных пневмоний зависят от клинических условий и популяции, к которой принадлежит ребенок, стадии в перинатальном периоде, гестационного возраста ребенка и вида пневмонии. В этиологии неонатальной пневмонии при трансплацентарном (гематогенном) пути инфицирования особое значение имеют возбудители TORCH-комплекса: цитомегаловирусной, герпетической инфекции, краснухи, туберкулёза, сифилиса. При перинатальном инфицировании важная роль отводится стрептококкам группы В, кишечной палочке, анаэробным бактериям, хламидиям, микоплазме, цитомегаловирусу, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [6]. По данным D.M. Popovich, A. McAlhany [6], *Chlamydia trachomatis* является самым распространенным в США возбудителем микробных инфекций, передающихся половым

INTRODUCTION

It is known that congenital pneumonia is an acute infectious and inflammatory disease of the respiratory parts of the lungs as a result of ante- and/or intranatal infection which has clinical and radiological manifestations in the first 72 h of a child's life.

In the period from 2000 to 2015, the incidence of pneumonia in the world decreased by 30%, mortality — by 32%, and in childhood — by 50% [1]. However, despite the decrease in the overall mortality rate from pneumonia, it still remains one of the leading causes of death among infectious diseases in children. Thus, in children under 2 years of age, almost 80% of deaths occur due to secondary pneumonia [2]. In China, from 2009 to 2015, mortality among children under the age of five decreased by 37.1%. The main causes of death in children under five years of age in 2015 were complications of premature birth (17.4%), birth asphyxia (15.2%), congenital anomalies (14.1%), accidents (13.5%) and pneumonia (12.4%) [3].

The greatest risk of death from pneumonia in childhood is associated with the neonatal period. According to M.D. Nissen [4] from 750 000 to 1.2 million newborns die from pneumonia annually, which is 10% of the total infant mortality.

WHO notes the relevance of studies to identify the causative agents of pneumonia in children as this is crucial for etiotropic treatment. However, the identification of pathogens presents certain difficulties [5].

The etiological structure of pneumonia in newborns differs significantly from other age periods. The etiology and epidemiology of congenital and neonatal pneumonia depends on the clinical setting and the population to which the child belongs, the stage in the perinatal period, the child's gestational age and the type of pneumonia. In the etiology of neonatal pneumonia in the transplacental (hematogenous) route of infection, the pathogens of the TORCH complex are of particular importance: cytomegalovirus, herpetic infection, rubella, tuberculosis, syphilis. In perinatal infection, an important role is played by group B streptococci, *E. coli*, anaerobic bacteria, chlamydia, mycoplasma, cytomegalovirus, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [6]. According to D.M. Popovich, A. McAlhany [6], *Chlamydia trachomatis* is the most common causative agent of microbial sexually transmitted infections in the United States, while chlamydial pneumonia deve-

путем, при этом хламидийная пневмония развивается у 33 % новорожденных. Постнатальный путь инфицирования обусловлен коагулазонегативными стафилококками, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой, аденовирусами, энтеровирусами, цитомегаловирусами, вирусами гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусами, грибами рода *Candida*, кишечной палочкой, микобактериями туберкулеза и др. [6, 7].

Кроме того, результаты катамнестического исследования детей с врожденной пневмонией демонстрируют, что достоверно чаще они на первом году жизни болеют пневмониями, стенозирующим ларингитом, имеют двигательные нарушения после перенесенной энцефалопатии новорожденных гипоксического генеза [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить этиологические факторы и патоморфологические изменения лёгких при врожденной пневмонии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было исследовано 80 историй болезней и протоколов патолого-анатомических вскрытий умерших детей, поступивших в патолого-анатомические отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1» и ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» г. Новосибирска за 2018–2019 гг. Оценивались такие данные, как пол, возраст, доношенность, данные прижизненного и посмертного бактериологических исследований, а также результаты гистологического исследования внутренних органов и, учитывая неразрывность системы мать — плацента — плод и роль печени как барьерного органа при перинатальных инфекциях, плаценты и печени [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 2018 г. летальные исходы вследствие врожденной пневмонии были отмечены в 48 наблюдениях, что составило 73.8 % от всех случаев летальных исходов. Из 48 случаев в 7 наблюдениях (14.6 %) летальный исход обусловлен врожденной пневмонией (основное заболевание); в 7 случаях (14.6 %) врожденная пневмония была проявлением раннего неонатального сепсиса; в 6 наблюдениях (12.5 %) — позднего неонатального сепсиса; в 24 случаях (50.0 %) — генерализованной внутриутробной инфекции; в 4 случаях (8.3 %) пневмония выступала как осложнение основного заболевания.

lops in 33% of newborns. The postnatal route of infection is associated with coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, adenoviruses, enteroviruses, cytomegaloviruses, influenza A, B, parainfluenza viruses, RS viruses, fungi of the genus *Candida*, *Escherichia coli*, mycobacteria of tuberculosis, etc. [6, 7].

In addition, the results of a follow-up study of children with congenital pneumonia demonstrate that they are significantly more likely to suffer from pneumonia, obstructive laryngitis in the first year of life, and have movement disorders after prior neonatal encephalopathy of a hypoxic genesis [5].

AIM OF THE RESEARCH

To study the etiological factors and pathomorphological changes in lungs in congenital pneumonia in children.

MATERIALS AND METHODS

In total, 80 case histories and autopsy records of deceased children admitted to the anatomic pathology departments of City Clinical Hospital No. 1, Children's City Clinical Hospital No. 1 and Children's City Clinical Hospital No. 3 of Novosibirsk in 2018–2019. Such parameters as gender, age, maturity, data from intravital and postmortem bacteriological tests, as well as the results of histological examination of internal organs and, taking into account the continuity of the mother — placenta — fetus system and the role of the liver as a barrier organ in perinatal infections, placenta and liver, were evaluated [8].

RESULTS AND DISCUSSION

Over 2018, fatal outcomes due to congenital pneumonia were noted in 48 observations, which amounted to 73.8% of all fatal outcomes. Of the 48 cases, in 7 cases (14.6%), the fatal outcome was due to congenital pneumonia (the underlying disease); in 7 cases (14.6%), congenital pneumonia was a manifestation of early neonatal sepsis; in 6 cases (12.5%) — late neonatal sepsis; in 24 cases (50.0%) — generalized intrauterine infection; in 4 cases (8.3%) pneumonia acted as a complication of the underlying disease.

Fatal outcomes were more often observed in boys — 26 cases (54.2%), than in girls — 22 (45.8%). The largest number of deaths from congenital pneumonia was observed in premature infants — 44 cases (91.7%), in term infants — 4 cases (8.3%).

Летальные исходы чаще наблюдались у мальчиков — 26 случаев (54.2 %), чем у девочек — 22 (45.8 %). Наибольшее количество случаев смерти от врожденной пневмонии отмечалось у недоношенных — 44 случая (91.7 %), у доношенных новорожденных — 4 случая (8.3 %).

Досуточная летальность новорожденных отмечалась в 3 наблюдениях (6.25 %), в ранний неонатальный период (до 7 сут) — в 23 случаях (47.9 %), в поздний неонатальный период (до 1 мес жизни) — в 15 случаях (31.25 %). Смерть детей, наступившая через 1 месяц жизни, — 7 случаев (14.6 %).

При сопоставлении клинического и патолого-анатомического диагнозов было выявлено 3 расхождения диагнозов (6.25 %).

Наиболее часто при патолого-анатомическом исследовании наблюдалась морфологическая картина интерстициально-десквамативной пневмонии — 31 случай (64.5 %). Реже отмечались следующие гистологические формы пневмонии: гнойно-некротическая — 10 случаев (20.9 %), фибринозно-десквамативная — 5 случаев (10.5 %) и интерстициально-экссудативная — 2 случая (4.1 %).

При проведении ПЦР-диагностики аутопсийного материала положительный результат был получен только в 2 случаях (4.2 %): вирус Эпштейна — Барр и *Enterobacter aerogenes* + *Staphylococcus aureus*. При иммуногистохимическом исследовании был только один положительный результат (2.1 %) — вирус герпеса 2-го типа.

Положительные результаты прижизненного бактериологического исследования мокроты были получены только в 5 наблюдениях (10.6 %). При выполнении бактериологического исследования аутопсийного материала в 12 случаях (25 %) были получены положительные результаты (табл. 1.). Чаще всего возбудителями пневмоний являлись *Klebsiella pneumoniae* — 4 случая (33.3 %), *Enterobacter aerogenes* — 2 случая (16.7 %), *Escherichia coli* — 2 случая (16.7 %), *Streptococcus pluranimalium* — 1 случай (8.33 %), *Pseudomonas aeruginosa* — 1 случай (8.33 %). Микст-инфекции были представлены следующим сочетанием: *Acinetobacter baumannii* + *Candida albicans* — 1 случай (8.33 %).

Совпадение результатов прижизненного и посмертного бактериологического исследования отмечено только в 1 случае.

В 37 случаях (77.08 %) врожденная пневмония была составной частью генерализованного инфекционного процесса (неонатального сепсиса, внутриутробной инфекции), и помимо лёгких обнаруживали поражения других органов: сердца (продуктивный миокардит) — 8 случаев (23.5 %); кишечного тракта (катаральный энте-

Daily neonatal mortality was noted in 3 cases (6.25%), in the early neonatal period (up to 7 days) — in 23 cases (47.9%), in the late neonatal period (up to 1 month of life) — in 15 cases (31.25%). The death of children that occurred after 1 month of life — 7 cases (14.6%).

In comparing clinical and pathomorphological diagnoses, 3 discrepancies in diagnoses (6.25%) were revealed.

The morphological pattern of desquamative interstitial pneumonia was most often observed during the pathomorphological examination — 31 cases (64.5%). Less frequently, the following histological forms of pneumonia were noted: necrotic suppurative — 10 cases (20.9%), fibrinous-desquamative — 5 cases (10.5%) and exudative interstitial — 2 cases (4.1%).

When performing PCR-based diagnostics of autopsy material, positive results were obtained only in 2 cases (4.2%): Epstein-Barr virus and *Enterobacter aerogenes* + *Staphylococcus aureus*. An immunohistochemical assay showed only one positive result (2.1%) — *Herpes simplex virus* type 2.

Positive results of intravital bacteriological examination of sputum — sputum culture — were obtained only in 5 cases (10.6%). When performing bacteriological examination of autopsy material, positive results were obtained in 12 cases (25%) (Table 1). The most common causative agents of pneumonia were *Klebsiella pneumoniae* — 4 cases (33.3%), *Enterobacter aerogenes* — 2 cases (16.7%), *Escherichia coli* — 2 cases (16.7%), *Streptococcus pluranimalium* — 1 case (8.33%), *Pseudomonas aeruginosa* — 1 case (8.33%). Mixed infections were represented by the following combination: *Acinetobacter baumannii* + *Candida albicans* — 1 case (8.33%).

The coincidence of the results of intravital and postmortem bacteriological examination was noted only in 1 case.

In 37 cases (77.08%), congenital pneumonia was a principal part of the generalized infectious process (neonatal sepsis, intrauterine infection), and in addition to the lungs, lesions of other organs were found: heart (productive myocarditis) — 8 cases (23.5%); intestinal tract (catarrhal enterocolitis) — 15 cases (44.1%), liver (hepatitis) — 12 cases (35.3%); brain (meningoencephalitis) — 8 cases (23.5%), kidney (nephritis) — 3 cases (8.8%), pancreas (pancreatitis) — 5 cases (14.7%), septic spleen — 5 cases (14.7%). In all cases, accidental thymic involution of grade 2–5 was noted.

роколит) — 15 наблюдений (44.1 %), печени (гепатиты) — 12 наблюдений (35.3 %); головного мозга (менингоэнцефалит) — 8 наблюдений (23.5 %), почки (нефрит) — 3 случая (8.8 %), поджелудочная железа (панкреатит) — 5 наблюдений (14.7 %), септическая селезёнка — 5 случаев (14.7 %). Во всех случаях отмечали акцидентальную инволюцию тимуса 2–5-й степени. Таким образом, наиболее часто выявляли поражение кишечника, печени и сердца.

Среди гепатитов морфологическая картина продуктивного лобулярного гепатита наблюдалась в 6 случаях (50 %), гистологически была однотипной — очаговая инфильтрация макрофагами и нейтрофилами с примесью лимфоцитов перипортальных пространств и по ходу синусоидов. Остальные 6 случаев приходились на следующие морфологические формы: 3 случая гигантоклеточного гепатита и 3 случая гнойно-некротического гепатита.

Из 29 изученных плацент в 24 случаях (82.8 %) была выявлена хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, в одном случае (3.5 %) — декомпенсированная форма, в 4 случаях (13.7 %) — компенсированная. Практически во всех наблюдениях в плаценте отмечали воспалительные проявления: базальный децидуит, париетальный хориодецидуит и villusitis — от хронического, вне обострения, до острого гнойного с исходом в склероз ворсин с наличием псевдоинфарктов плаценты.

Thus, intestine, liver and heart lesions were most frequently detected.

Among hepatites, the morphological picture of productive lobular hepatitis was observed in 6 cases (50%), histologically it was of the same type — focal macrophagal and neutrophil infiltration of periportal spaces and along sinusoids, with an admixture of lymphocytes. The remaining 6 cases accounted for the following morphological forms: 3 cases of giant cell hepatitis and 3 cases of necrotic suppurative hepatitis.

Of the 29 examined placentas, in 24 cases (82.8%), the chronic placental insufficiency in subcompensated form was revealed, in one case (3.5%) — decompensated, in 4 cases (13.7%) — compensated form. In almost all cases, inflammatory manifestations were noted in placenta: basal deciduitis, parietal choriodeciduitis and villusitis — from chronic, without exacerbation, to acute — suppurative, resulting in villous sclerosis, with placental pseudoinfarctions.

In 2019, the congenital pneumonia mortality rate was 32 cases — 60.4% of all autopsies.

Out of 32 cases, in 13 (40.6%) the fatal outcome was due to congenital pneumonia (underlying disease); in 15 (46.9%), congenital pneumonia was a part of early neonatal sepsis; in 2 (6.25%) — late neonatal sepsis; and in 2 cases (6.25%) — generalized intrauterine infection.

Таблица 1. Сравнение результатов прижизненных и посмертных бактериологических исследований лёгких в 2018 г.
Table 1. Comparison of the results of intravital and postmortem bacteriological examinations of lungs in 2018

Прижизненное бактериологическое исследование Intravital bacteriological examination	Посмертное бактериологическое исследование Postmortem bacteriological examination
Роста нет / No growth	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Роста нет / No growth	<i>Escherichia coli</i>
Роста нет / No growth	<i>Streptococcus phuranimalium</i>
Роста нет / No growth	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>	Роста нет / No growth
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Роста нет / No growth
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	Роста нет / No growth
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	Роста нет / No growth
Роста нет / No growth	<i>Staphylococcus aureus</i>
Роста нет / No growth	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Роста нет / No growth	<i>Candida albicans</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>
Роста нет / No growth	<i>Escherichia coli</i>
Роста нет / No growth	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Роста нет / No growth	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Роста нет / No growth	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>

За 2019 г. летальность от врожденной пневмонии составила 32 случая (60.4 %) от числа всех патолого-анатомических вскрытий.

Из 32 случаев в 13 наблюдениях (40.6 %) летальный исход обусловлен врожденной пневмонией (основное заболевание); в 15 случаях (46.9 %) врожденная пневмония явилась частью раннего неонатального сепсиса; в 2 наблюдениях (6.25 %) — позднего неонатального сепсиса; в 2 случаях (6.25 %) — генерализованной внутриутробной инфекции.

Летальные исходы чаще наблюдались у мальчиков — 22 наблюдения (68.75 %), чем у девочек (10 наблюдений — 31.25 %). Наибольшее количество случаев смерти от врожденной пневмонии отмечалось у недоношенных — 26 (81.25 %), у доношенных новорожденных — 6 случаев (18.75 %).

Досуточная летальность новорожденных отмечалась в 2 случаях (6.25 %), в ранний неонатальный период (до 7 сут) — в 10 случаях (31.25 %), в поздний неонатальный период (до 1 мес жизни) — в 10 случаях (31.25 %). Смерть детей, наступившая через 1 мес жизни, — 10 случаев (31.25 %).

При сопоставлении клинического и патолого-анатомического диагнозов было выявлено 5 расхождений диагнозов (15.6 %).

Морфологическая картина характеризовалась двумя вариантами. В первом отмечалась морфологическая картина бронхопневмонии: полнокровие сосудов и отёк интерстиция, чередование участков дис- и ателектазов с участками расширенных альвеол, заполненных экссудатом геморрагического или серозно-гнойного характера, десквамация эпителия альвеол, бронхиол и бронхов. При втором варианте наблюдали морфологические проявления интерстициально-десквамативной пневмонии (рис. 1): полнокровие сосудов, склероз межалвеолярных перегородок с лейкоцитарной инфильтрацией, десквамацией альвеолоцитов, встречались гиалиновые мембраны разной давности, очаги эмфиземы. Иногда в слизистой бронхов наблюдалась очаговая плоскоклеточная метаплазия.

При проведении ПЦР-диагностики аутопсийного материала положительный результат был получен в 5 случаях (15.6 %), из них в 2 случаях был выявлен цитомегаловирус, в одном случае — вирус простого герпеса 2-го типа, *Toxoplasma gondii* и *Streptococcus pneumoniae* — по 1 случаю.

Положительные результаты прижизненного бактериологического исследования мокроты были получены только в 9 наблюдениях (28.1 %). Положительные результаты бактериологического исследования фрагментов лёгких — в 12 случаях (37.5 %) (табл. 2). Чаще всего выявляли микст-

Fatalities were more often reported in boys than in girls — 22 (68.75%) and 10 observations (31.25%) respectively. The largest number of deaths from congenital pneumonia was observed in premature infants — 26 (81.25%), while in term infants — 6 cases (18.75%).

Daily neonatal mortality was registered in 2 cases (6.25%), in the early neonatal period (up to 7 days) — in 10 (31.25%), and in the late neonatal period (up to 1 month of life) — in 10 cases (31.25%). Death of children after 1 month of life — in 10 cases (31.25%).

When comparing the clinical and postmortem diagnoses, 5 discrepancies in diagnoses (15.6%) were revealed.

The morphological picture was characterized by two variants. In the first, the morphological pattern of bronchopneumonia was noted: vascular congestion and interstitial edema, alternation of areas of dys- and atelectasis with areas of dilated alveoli, filled with exudate of hemorrhagic or seropurulent nature, desquamation of the alveolar, bronchiolar and bronchial epithelium. In the second variant, morphological manifestations of desquamative interstitial pneumonia were observed (Fig. 1): vascular congestion, sclerosis of interalveolar septa with leukocyte infiltration, desquamation of alveolocytes, hyaline membranes of various ages, foci of emphysema were found. Sometimes focal squamous metaplasia was observed in the bronchial mucosa.

When performing PCR-based diagnostics of autopsy material, a positive result was obtained in 5 cases (15.6%) of which cytomegalovirus was detected in 2 cases, in one case — *Herpes simplex virus* type 2, *Toxoplasma gondii* and *Streptococcus pneumoniae* — 1 case each.

Positive results of intravital bacteriological examination of sputum were obtained only in 9 cases (28.1%). Positive results of bacteriological examination of lung specimens were observed in 12 cases (37.5%) (Table 2). Mixed infection was most often detected — 4 cases (33.3%). The causative agents of the mixed infection were represented by bacterial-bacterial combinations: *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii* + *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus* + *Enterococcus faecalis*. In other cases, according to the results of bacteriological postmortem examination, the causative agents of congenital pneu-

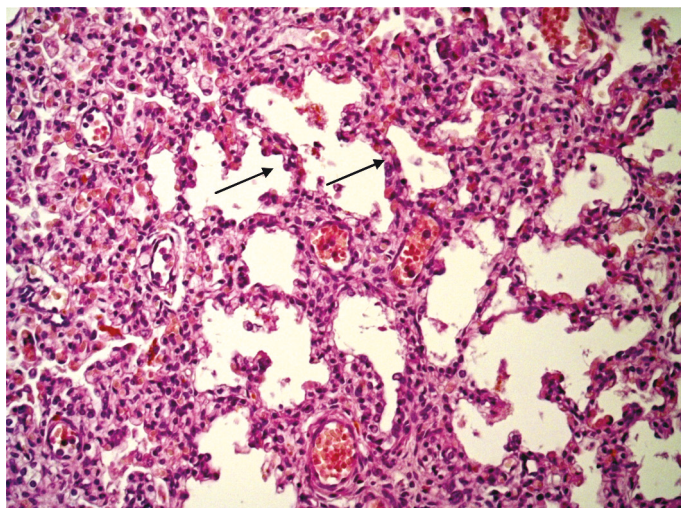


Рис. 1. Полнокровие сосудов, лимфомакрофагальная инфильтрация и склероз междольковых перегородок (показано стрелками), десквамация альвеолоцитов, очаги эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) 200

Fig. 1. Vascular congestion, lymphomacrophagal infiltration and sclerosis of interalveolar septa (shown by arrows), desquamation of alveolocyttes, foci of emphysema. Hematoxylin and eosin staining. Magnification (magn.) 200

инфекцию — 4 случая (33.3 %). Возбудители микст-инфекции были представлены бактериально-бактериальными сочетаниями: *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii* + *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus* + *Enterococcus faecalis*. В остальных случаях по результатам бактериологического посмертного исследования возбудителями врожденной пневмонии стали: *Escherichia*

pneumoniae — 1 case (8.33%), *Escherichia coli* — 2 cases (6.25%); *Pseudomonas aeruginosa* — 2 cases (16.7%); *Acinetobacter baumannii* — 1 case (8.33%), *Enterococcus faecalis* — 1 case (8.33%), *Enterobacter aerogenes* — 1 case (8.33%), *Klebsiella pneumoniae* — 1 case (8.33%).

Based on the data presented, the largest percentage was accounted for by mixed bacterial flora, and the most common causative agents of congenital pneumonia were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Esch-*

Таблица 2. Сравнение результатов прижизненных и посмертных бактериологических исследований лёгких в 2019 г.

Table 2. Comparison of the results of intravital and postmortem bacteriological examinations of lungs in 2019

Прижизненное бактериологическое исследование Intravital bacteriological examination	Посмертное бактериологическое исследование Postmortem bacteriological examination
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Роста нет / No growth	<i>Escherichia coli</i>
Роста нет / No growth	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus B</i>	Роста нет / No growth
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Роста нет / No growth	<i>Enterococcus faecalis</i>
Роста нет / No growth	<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>

coli — 2 случая (6.25 %); *Pseudomonas aeruginosa* — 2 случая (16.7 %); *Acinetobacter baumannii* — 1 случай (8.33 %), *Enterococcus faecalis* — 1 случай (8.33 %), *Enterobacter aerogenes* — 1 случай (8.33 %), *Klebsiella pneumoniae* — 1 случай (8.33 %).

Исходя из представленных данных, наибольший процент приходился на смешанную бактериальную флору, а наиболее часто встречающимися возбудителями врожденной пневмонии были *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, являющиеся этиологическими факторами при интранатальном инфицировании новорожденных, а также типичной внутрибольничной флорой [9].

Исходя из данных сравнения прижизненных и посмертных бактериологических посевов, было выявлено их совпадение в 5 случаях (41.7 %).

Поскольку в 19 наблюдениях (59.4 %) врожденная пневмония была составной частью генерализованного инфекционного процесса (сепсиса, внутриутробной инфекции), то наряду с лёгкими отмечались поражения и других органов: сердца (миокардит) — 2 случая (10.5 %); кишечного тракта (энтероколиты) — 11 наблюдений (57.9 %), печени (гепатиты) — 9 наблюдений (47.4 %); головного мозга (менингоэнцефалит) — 6 наблюдений (31.6 %). Во всех случаях отмечали акцидентальную инволюцию тимуса 2–4-й степени. Таким образом, наиболее часто выявляли поражение кишечника и печени.

При морфологическом исследовании в печени наблюдали преимущественно картину фетального гепатита: полнокровие сосудов, нарушение балочного строения печени, мелко- и крупновокуольную дистрофии гепатоцитов, вплоть до некрозов гепатоцитов, наличие многоядерных гепатоцитов; отмечались инфильтрация портальных трактов лимфоидными клетками, плазмócитами, эозинофилами, холестаза, очаги гемопоэза, перипортальный фиброз (рис. 2).

Из 19 изученных плацент в 13 случаях (68.4 %) была выявлена хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная; декомпенсированная форма встречалась в 5 случаях (26.3%), компенсированная — в одном случае (5.3%). Практически во всех наблюдениях в плаценте отмечали воспалительные изменения в виде базального децидуита, париетального хориодецидуита и виллусита — от хронического, вне обострения, до острого гнойно-некротического, с исходом в склероз ворсин, формированием псевдоинфарктов плаценты.

Таким образом, в 2018 г. на первом месте в этиологической структуре врожденной пневмонии оказалась грамотрицательная микрофлора — *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter bau-*

erichia coli which are etiological factors in intranatal infection of newborns, as well as typical nosocomial infections [9].

Based on the data of comparison of intravital and postmortem bacterial cultures, their coincidence was found in 5 cases (41.7%).

Since in 19 cases (59.4%) congenital pneumonia was a principal part of the generalized infectious process (sepsis, intrauterine infection), along with the lungs, lesions of other organs were also reported: heart (myocarditis) — 2 cases (10.5%); intestinal tract (enterocolitis) — 11 cases (57.9%), liver (hepatitis) — 9 cases (47.4%); brain (meningoencephalitis) — 6 cases (31.6%). In all cases, grade 2–4 accidental thymic involution was noted. Thus, the most frequently detected lesions were of the intestine and liver.

On morphological examination a predominant pattern of fetal hepatitis was observed in the liver: vascular congestion, liver plate structure disorganization, vacuolar degeneration of liver cells with small and large droplets, up to necrosis of hepatocytes, with the presence of multinucleate ones; infiltration of portal tracts by lymphoid and plasma cells, eosinophils; cholestasis, foci of hematopoiesis; periportal fibrosis (Fig. 2).

Of the 19 examined placentas, 13 cases (68.4%) were found to have chronic placental insufficiency, subcompensated; decompensated form occurred in 5 cases (26.3%), compensated — in one (5.3%). In almost all cases, inflammatory changes in the form of basal deciduitis, parietal choriodeciduitis and villusitis were registered in the placenta — from chronic, without exacerbation, to acute necrotic suppurative, with an outcome in villous sclerosis, and the formation of placental pseudoinfarctions.

Thus, in 2018, in the first place of congenital pneumonia's etiological profile was Gram-negative microflora — *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, including bacterial-bacterial associations. A similar pattern was found in 2019 — the predominant pathogens were mixed forms, represented mainly by bacterial-bacterial combinations: *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii* + *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus* + *Enterococcus faecalis*. Discrepancies in the results of intravital and postmortem bacteriological examinations of organs are associated with different time periods

mannii, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, в том числе в составе бактериально-бактериальных ассоциаций. Аналогичная картина была отмечена и в 2019 г.: преобладающими возбудителями являлись смешанные формы, представленные в основном бактериально-бактериальными сочетаниями: *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter baumannii* + *Klebsiella pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus*; *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus haemolyticus* + *Enterococcus faecalis*. Расхождения результатов прижизненных и посмертных бактериологических исследований органов связаны с разными временными отрезками забора материала, проведенной (нередко массивной) антибактериальной терапией, особенностями устойчивости некоторых штаммов бактерий в окружающей среде и резистентности к антибиотикам, длительным, нередко с рождения, нахождением пациентов на ИВЛ. По данным G. Vijay et al. [10], основными возбудителями пневмоний у детей, находящихся на ИВЛ, стали: наиболее часто *Acinetobacter* (47 %), за которым следовали *Pseudomonas* (28 %), *Klebsiella* (15 %), *E. coli* (5 %) и *Enterobacter* (5 %). В исследовании M.S. Scamardo et al. [11] основным возбудителем пневмоний, ассоциированных с ИВЛ, явились *Pseudomonas aeruginosa* (28 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (20 %) и коагулазонегативные стафилококки (20 %).

of material sampling; given antibiotic therapy (often being massive), characteristic persistence of some microbial strains in the environment and antibiotic resistance; long-term, often from birth, stay of patients on ventilator. According to G. Vijay et al. [10], the main causative agents of pneumonia in ventilated children were: *Acinetobacter* the most often (47%), followed by *Pseudomonas* (28%), *Klebsiella* (15%), *E. coli* (5%) and *Enterobacter* (5%). In a study by M.S. Scamardo et al. [11] the main causative agents in ventilator-associated pneumonia were *Pseudomonas aeruginosa* (28%), *Stenotrophomonas maltophilia* (20%) and coagulase-negative staphylococci (20%).

The results obtained on the etiological structure of congenital pneumonia are consistent with the data of other studies. Thus, according to S.D. Bokonbaeva et al. [12], of the microbial infections, Gram-positive flora, especially *Streptococcus* with the prevalence of its *S. pyogenes* strain, was of primary importance in the etiology of congenital pneumonia; of staphylococci — *St. epidermidis* strain with a twofold predominance over *St. aureus*. Gram-negative flora with a predominance of *Enterobacter* was in the second place. In the etiological profile of pneumonia, the authors also noted a combined bacterial-bacterial flora, though with the same microorganisms prevailing as in monoinfections. In microbial associations, *Enterobacter* was also found more often. So,

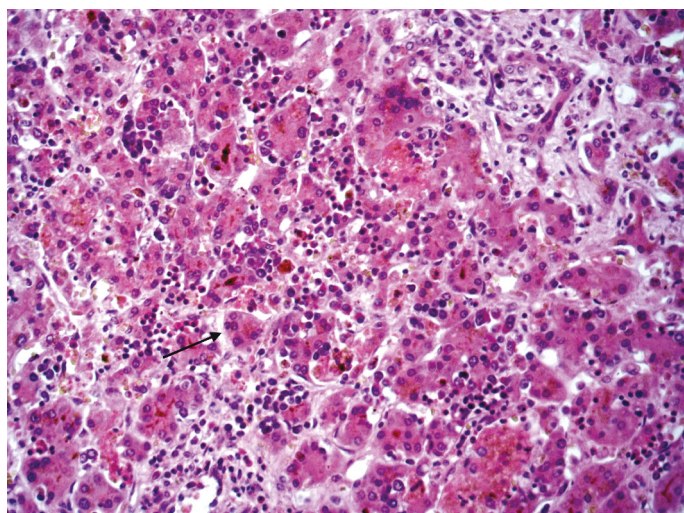


Рис. 2. Фетальный гепатит: нарушение балочного строения печени, мелко- и крупновacuолярная дистрофия гепатоцитов, некроз гепатоцитов, наличие многоядерных гепатоцитов (показано стрелкой); холестаза, инфильтрация портальных трактов лимфоидными клетками, плазмócитами, эозинофилами, очаги гемопоэза, перипортальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Fig. 2. Fetal hepatitis: disturbance of liver plate structure, vacuolar degeneration of liver cells with small and large droplets, necrosis of hepatocytes, presence of multinucleate hepatocytes (shown by an arrow); cholestasis, infiltration of portal tracts by lymphoid and plasma cells, eosinophils, foci of hematopoiesis, periportal fibrosis. Hematoxylin and eosin staining. Magn. 200

Полученные результаты по этиологической структуре врожденных пневмоний согласуются с данными других исследований. Так, по данным С.Д. Боконбаевой и др. [12], из микробной инфекции в этиологии врожденных пневмоний в первую очередь имела значение грамположительная флора, особенно стрептококк с преобладанием его пиогенного штамма; из стафилококков — эпидермальный штамм с двукратным преобладанием над золотистым. На втором месте по частоте — грамотрицательная флора с преобладанием энтеробактеров. В этиологической структуре пневмоний авторами отмечалась и сочетанная бактериально-бактериальная флора, при этом преобладали те же микроорганизмы, что и при моноинфекциях. При микробных ассоциациях также чаще высевались энтеробактеры. Так, в основном (83,3 %) отмечали сочетание энтеробактеров с гемолитическим стрептококком, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой [12]. В исследовании A. Berardi et al. [13] наиболее частыми патогенами при позднем неонатальном сепсисе были коагулазонегативные стафилококки (21,4 %), *Escherichia coli* (15,1 %), *Staphylococcus aureus* (12,4 %) и *Enterobacteriaceae* (12,4 %).

В исследовании А.П. Надеева и др. [14] показано, что основными возбудителями внебольничных пневмоний у взрослых являются преимущественно *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Сходство микробного пейзажа при пневмониях у взрослых и детей обусловлено, вероятно, длительным пребыванием этой категории пациентов в реанимационном отделении, использованием ИВЛ и сменной микробиоты в результате антибактериальной терапии.

При сравнении данных за 2018 и 2019 годы отмечается снижение смертности от врожденной пневмонии (73,8 % и 60,4 % соответственно). Летальные исходы случались чаще у недоношенных, что обусловлено анатомо-физиологической незрелостью лёгких у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела [15], особенностями гуморального и клеточного иммунитета, а также неспецифических защитных факторов органов дыхания у детей [16]. Основными причинами расхождения клинического и патолого-анатомического диагнозов (в 2018 г. — 5 случаев; в 2019 г. — 3 случая) стали стертая клинико-лабораторная картина, тяжесть состояния и короткий период пребывания пациентов в детском стационаре.

basically (83,3%) noted the combination of enterobacters with *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [12]. In a study by A. Berardi et al. [13] the most frequent pathogens in late neonatal sepsis were coagulase-negative staphylococci (21.4%), *Escherichia coli* (15.1%), *Staphylococcus aureus* (12.4%) and *Enterobacteriaceae* (12.4%).

In a study by A.P. Nadeev et al. [14] it was shown that the main causative agents of community-acquired pneumonia in adults are mainly *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. The similarity of microflora in pneumonia in adults and children is probably due to the long stay of this category of patients in the intensive care unit, as well as the use of ventilator, and the change in microbiota following antibacterial therapy.

When comparing data for 2018 and 2019, the decrease in the mortality rate from congenital pneumonia (73.8% and 60.4% respectively) is observed. Fatal outcomes occurred more often in premature newborn infants, which is due to the anatomical and physiological immaturity of lungs in premature infants, especially those with very low body weight [15]; characteristics of humoral and cellular immunity, as well as nonspecific immunity factors of the respiratory system in children [16]. The main reasons for the discrepancy between clinical and post-mortem diagnoses (in 2018 — 5 cases; in 2019 — 3 cases) were the oligosymptomatic clinical and laboratory patterns, the severity of the condition and a short stay of patients in children's hospital.

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. Fatal outcomes due to congenital pneumonia are more often observed in boys and mainly in premature infants.
2. Congenital pneumonia in most cases was a part of a generalized infectious process (neonatal sepsis, intrauterine infection) (up to 85%), with frequent lesions of intestine (enterocolitis), liver (fetal hepatitis).
3. The main etiological factors of congenital pneumonia are *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* or bacterial-bacterial associations of the above pathogens.
4. In morphological picture of the lungs, the desquamative interstitial pneumonia prevailed.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Летальные исходы вследствие врожденной пневмонии чаще наблюдаются у мальчиков и преимущественно у недоношенных детей.
2. Врожденная пневмония в большинстве случаев являлась частью генерализованного инфекционного процесса (неонатальный сепсис, внутриутробная инфекция) (до 85 %), с частым поражением кишечника (энтероколиты), печени (фетальный гепатит).

3. Основные этиологические факторы врожденной пневмонии — *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* или бактериально-бактериальные ассоциации с теми же возбудителями.

4. В морфологической картине лёгких преобладала интерстициально-десквамативная пневмония.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McAllister D.A., Liu L., Shi T. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis // *Lancet Glob. Health*. 2019. Vol. 7 (1). P. e47–e57.
2. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals // *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10063). P. 3027–3035.
3. Song P., Theodoratou E., Li X. et al. Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis // *J. Glob. Health*. 2016. Vol. 6 (2): 020802. doi: 10.7189/jogh.06.020802.
4. Nissen M.D. Congenital and neonatal pneumonia // *Paediatr. Respir. Rev.* 2007. Vol. 8 (3). P. 195–203.
5. Гурина Л.Н. Катамнез детей, перенесших врожденную пневмонию // *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*. 2010. № 3 (31). С. 77–79.
6. Popovich D.M., McAlhany A. Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers // *Newborn Inf. Nurs. Rev.* 2004. Vol. 4 (1). P. 51–55.
7. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2005. Vol. 90 (3). P. F211–F219.
8. Надеев А.П., Шкурूपий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пре- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 242 с.
9. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators // *Lancet. Infect. Dis.* 2018. Vol. 18 (11). P. 1191–1210.
10. Vijay G., Mandal A., Sankar J. et al. Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents // *Ind. J. Pediatr.* 2018. Vol. 85 (10). P. 861–866. doi: 10.1007/s12098-018-2662-8.
11. Scamardo M.S., Dolce P., Esposito E.P. et al. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013–2017 // *Ital. J. Pediatr.* 2020. Vol. 46 (1). Art. number: 34. doi: 10.1186/s13052-020-0799-3.

REFERENCES

1. McAllister D.A., Liu L., Shi T. et al. (2019). Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health*, 7 (1), e47–e57.
2. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 388 (10063), 3027–3035.
3. Song P., Theodoratou E., Li X. et al. (2016). Causes of death in children younger than five years in China in 2015: an updated analysis. *J. Glob. Health*, 6 (2): 020802. doi: 10.7189/jogh.06.020802.
4. Nissen M.D. (2007). Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatr. Respir. Rev.*, 8 (3), 195–203.
5. Gurina L.N. (2010). Catamnesis of children who survived congenital pneumonia. *Journal of Grodno State Medical University*, 3 (31), 77–79.
6. Popovich D.M., McAlhany A. (2004). Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers. *Newborn Inf. Nurs. Rev.*, 4 (1), 51–55.
7. Duke T. (2005). Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 90 (3), F211–F219.
8. Nadeev A.P., Shkurupij V.A., Marinkin I.O. (2014). *Liver and Placenta in Pre- and Postnatal Periods with Pathology: Clinical and Experimental Study*. Novosibirsk, 242 p. In Russ.
9. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators (2018). *Lancet. Infect. Dis.*, 18 (11), 1191–1210.
10. Vijay G., Mandal A., Sankar J. et al. (2018). Ventilator associated pneumonia in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors and etiological agents. *Indian J. Pediatr.*, 85 (10), 861–866. doi: 10.1007/s12098-018-2662-8.
11. Scamardo M.S., Dolce P., Esposito E.P. et al. (2020). Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013–2017. *Ital. J. Pediatr.*, 46 (1), 34. doi: 10.1186/s13052-020-0799-3.

12. Боконбаева С.Д., Нуржанова С.Т., Какеева А.А. Этиологическая структура врожденных пневмоний // Вестн. Кыргызско-Российского Славянского ун-та. 2015. Т. 15, № 4. С. 26–28.
13. Berardi A., Sforza F., Baroni L. et al. Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study // PLoS One. 2019. Vol. 14 (11): e0225407. doi: 10.1371/journal.pone.0225407.
14. Надеев А.П., Козьяев М.А., Абышев А.А. и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клинично-морфологические параллели // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 20–29.
15. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 3 (21). С. 74–98.
16. Трифонова А.С., Перцева В.А., Тамазян Г.В., Малютина Л.В., Захарова Н.И. Особенности профилактических мероприятий по снижению заболеваемости и смертности недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 338–347.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Надеев Александр Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Карпов Михаил Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Абышев Александр Андреевич — аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Клочин Виталий Дмитриевич — аспирант ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск).

Овсянко Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека им. акад. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Логинова Анастасия Борисовна — студентка IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ляшенко Светлана Леонидовна — ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Клочин В.Д., Овсянко Е.В., Логинова А.Б., Ляшенко С.Л. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 52–63.

12. Bokonbaeva S.D., Nurzhanova S.T., Kakeeva A.A. (2015). The etiological structure of congenital pneumonia. *Journal of Kyrgyz-Russian Slavic University*, 15 (4), 26–28. In Russ.
13. Berardi A., Sforza F., Baroni L. et al. (2019). Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. *PLoS One*, 14 (11): e0225407. doi: 10.1371/journal.pone.0225407.
14. Nadeev A.P., Kozyaev M.A., Abyshev A.A. et al. (2019). Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical-morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 20–29.
15. Ovsyannikov D.Yu., Kravchuk D.A., Nikolaeva D.Yu. (2018). Clinical pathophysiology of the respiratory system in preterm infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*, 6 (21), 74–98.
16. Trifonova A.S., Pertseva V.A., Tamazyan G.V., Malyutina L.V., Zakharova N.I. (2011). Features of preventive measures to reduce the incidence and mortality of premature infants with a very low and extremely low weight. *RUDN Journal of Medicine*, 6, 338–347.

ABOUT THE AUTHORS

Nadeev Aleksandr Petrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Karpov Mikhail Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Abyshev Aleksandr Andreevich — Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Klochin Vitaliy Dmitrievich — Post-graduate Student, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk).

Ovsyanko Elena Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy named after Acad. Yu.I. Borodin, Novosibirsk State Medical University.

Loginova Anastasia Borisovna — 4th-year Student, Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University.

Lyashenko Svetlana Leonidovna — Resident, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Nadeev A.P., Karpov M.A., Abyshev A.A., Klochin V.D., Ovsyanko E.V., Loginova A.B., Lyashenko S.L. (2020). Etiological and pathomorphological characteristics of congenital pneumonia. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 52–63.

Динамика вегетативных реакций в процессе тренировки у спортсменов силовых и игровых видов спорта

Крылова И.Ф., Куликов В.Ю., Пиковская Н.Б., Коленчиди Т.В., Поветьев И.И.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Strength and games-based sports athletes' vegetative reaction dynamics during the training process

Krylova I.F., Kulikov V.Yu., Pikovskaya N.B., Kolenchidi T.V., Povet'ev I.I.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проведена сравнительная оценка динамики вегетативной регуляции в процессе тренировки и восстановления у спортсменов игровых (волейбол, теннис — 38 чел.) и силовых (джиу-джитсу, карате — 42 чел.) видов спорта. Возраст участников исследования — 18–25 лет. Установлено, что при сходных для обеих групп изменениях регуляции ритма сердца у спортсменов игровых видов спорта снижение центральных влияний на ритм сердца выражено в значительно меньшей степени. Восстановление регуляторных влияний на сердце обеспечивается изменением того фактора, который был основным в обеспечении ритма сердца во время тренировки: у спортсменов игровых видов спорта — за счет активации парасимпатических механизмов, у спортсменов силовых видов спорта — за счет восстановления надсегментарных, реализуемых через симпатические центры, влияний.

Ключевые слова: сердечный цикл, регуляция, вегетативная нервная система, кардиоинтервалография.

ABSTRACT

A comparative analysis of the dynamics of autonomic regulation in the process of training and recovery period in athletes of games-based (volleyball and tennis — 38 individuals) and strength (jiu-jitsu and karate — 42 individuals) sports was carried out. The age of the study participants was 18–25 years. It was found that with similar changes for both groups in the regulation of the heart rate the decrease in the central nervous system influence on cardiac rate in games-based sportsmen is less prominent. Restoration of the regulatory influences on the heart is provided by changing the factor that was the main one in ensuring the heart rhythm during training: in games-based sports athletes due to parasympathetic mechanisms activation; in strength sports athletes — by restoring suprasegmental influences implemented through sympathetic centers.

Keywords: cardiac cycle, regulation, autonomic nervous system, cardiointervalography.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение динамики вегетативных изменений у спортсменов во время тренировки преследует как минимум две цели: оптимизация тренировочного процесса с учетом предстартового состояния и особенностей вработывания и сохранение здоровья у спортсменов высокого уровня.

INTRODUCTION

The study of strength and games-based sports athletes' vegetative changes during the training process has at least two aims: training process optimization taking into account readiness for action and warming up peculiarities, as well as the health maintenance of high-level athletes. In our opinion,

Поступила 25.02.2020
Принята 28.03.2020

*Автор, ответственный за переписку
Пиковская Наталья Борисовна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: picov09@rambler.ru

Received 25.02.2020
Accepted 28.03.2020

*Corresponding author
Pikovskaya Natalya Borisovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: picov09@rambler.ru

Анализ динамики вегетативных реакций должен, на наш взгляд, проводиться с учетом двух положений: во-первых, реакция на начало процесса тренировки является стандартной реакцией организма, протекающей по принципу возмущения, с активацией симпатической части вегетативной нервной системы, увеличением силы и частоты сердечных сокращений, перераспределением кровотока и расходом энергетических запасов; во-вторых, реакция зависит, помимо индивидуальных возрастных и гендерных особенностей, еще и от специфики и типа физической активности. В зависимости от этого фактора в России все виды спорта разделены на циклические; скоростно-силовые; игровые; единоборства; сложно-координационные. Исходя из этого, отличаются методы обследования и требования, предъявляемые к спортсмену.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики вегетативного обеспечения тренировочного процесса у спортсменов силовых и игровых видов спорта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие две группы юношей — спортсменов игровых и силовых видов спорта. Игровые виды спорта представлены волейболистами и теннисистами (38 чел.), силовые — борцами джиу-джитсу и каратистами (42 чел.). Возраст спортсменов от 18 до 25 лет, все участники обследования являются перворазрядниками или мастерами спорта. У всех обследованных получено согласие на проведение исследования.

Для оценки вегетативного статуса использован метод кардиоинтервалографии [1–4]. Запись кардиоинтервалограммы выполняли с использованием аппаратно-программного комплекса фирмы «Нейрософт» (г. Иваново, Россия), позволяющего записывать и проводить автоматическую обработку данных вариабельности сердечного ритма (ВСР) на персональном компьютере. Программа формирует детальную таблицу амплитудно-временных характеристик анализируемого кардиокомплекса. Запись кардиоинтервалограммы проводилась 5 раз: перед тренировкой, после разминки, после максимальной нагрузки и через 15 и 30 мин отдыха. Полученные данные обработаны с помощью программы STATISTICA 7.0. Результаты представлены в виде «среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего» ($M \pm m$).

При спектральном анализе ВСР важное значение имеет объем анализируемой выборки. При коротких записях (5 мин) выделяют четыре глав-

the analysis of vegetative regulation dynamics should be held taking into account two important factors. Firstly, reaction on training process beginning is a usual excitation reaction with stimulation of sympathetic part of autonomic nervous system, increase in strength and rate of heart contractions, blood flow redistribution and energy expenditure rise. Secondly, apart from individual, age and gender characteristics, the reaction depends on the specificity and type of physical activity. Considering this factor in Russia all sports are divided into several groups: cyclical; speed-power; games-based; martial arts; and complex coordination sports. On this basis the examination methods and claims to athletes differ.

AIM OF THE RESEARCH

The study of strength and games-based sports athletes' vegetative dynamics during the training process.

MATERIALS AND METHODS

Two groups of young men participated in the study: athletes of strength and games-based sports. Games-based sports were represented by volleyball and tennis players (38 individuals), strength sports by jiu-jitsu wrestlers and karatekas (42 individuals). The participants age was from 18 to 25 years, all participants were first-class sportsmen or masters of sports. All participants gave their consent to the study.

To assess vegetative status the cardiointervalography method was used [1–4]. The cardiointervalogram recording was carried out with Neurosoft hardware and software complex (Ivanovo, Russia), which allows recording and automatic processing of heart rate variability (HRV) data on a personal computer. The software generates a detailed table of the amplitude-time characteristics of the analyzed cardiocomplex. The cardiointervalogram was recorded 5 times: before training, after warming up, after maximum training load, and after 15 and 30 min of rest. The collected data were processed using STATISTICA 7.0 software. The results are presented as the arithmetic mean $\pm$ error of the mean ($M \pm m$).

In the spectral analysis of HRV the size of analyzed sample is of great importance. With short recordings (5 min), four main spectral components are distinguished. These components correspond to the ranges of respiratory waves and slow waves of the 1st and 2nd order: TP (total power) — total power of the

ных спектральных компоненты. Эти компоненты соответствуют диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1-го и 2-го порядка: TP (total power) — общая мощность спектра в диапазоне частот ≤ 0.4 Гц; HF (high frequency) — мощность в диапазоне высоких (0.15–0.4 Гц) частот (волны длительностью 2.5–6.5 с); LF (low frequency) — мощность в диапазоне низких (0.04–0.15 Гц) частот (волны длительностью 6.5–25 с); VLF (very low frequency) — мощность в диапазоне очень низких частот (≤ 0.04 Гц) волны длительностью более 25 с).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ параметров кардиоинтервалограмм у спортсменов игровых и силовых видов спорта в процессе тренировки представлен в табл. 1–4.

В исходном состоянии параметры гемодинамики и кардиоинтервалографии не отличаются в обследованных группах, за исключением величин общей мощности спектра регуляции (TP) и высокочастотной (HF) компоненты спектра. Общая мощность спектра регуляции и величина высокочастотной компоненты достоверно и значительно выше у спортсменов игровых видов спорта. Высокие значения TP могут быть отражением предстартового состояния у всех спортсменов, которое характеризуется возникновением перед соревнованием или тренировкой образа предстоящего действия и иррадиацией двигательного возбуждения с моторной зоны коры на другие нервные центры [5]. Следует, вероятно, учитывать и психосоматические особенности спортсменов,

spectrum in the frequency range ≤ 0.4 Hz; HF (high frequency) power in the range of high frequencies (0.15–0.4 Hz) (waves with a duration of 2.5–6.5 s); LF (low frequency) power in the range of low frequencies (0.04–0.15 Hz), waves with a duration 6.5–25 s; VLF (very low frequency) power in the range of very low frequencies (≤ 0.04 Hz), waves with a duration of more than 25 s.

RESULTS AND DISCUSSION

The comparative analysis of strength and games-based sports athletes' cardiointervalography data during training process is represented in Tables 1–4.

In the pre-exercise state the hemodynamics and cardiointervalography parameters of examined groups do not differ, with the exception of the values of the total power (TP) of regulation spectrum and high frequency (HF) spectrum component. The total power of the regulation spectrum and the value of the high frequency component are reliably and significantly higher in games-based sports athletes. High TP values can be a reflection of the pre-start state in all sportsmen which is characterized by the appearance of an image of the forthcoming action before a competition or training, and motor activation irradiation from cerebral cortex motor zone to other nerve centers [5]. It is probably necessary to take into account the psychosomatic characteristics of athletes who have chosen playing sports, and the fact that they have much larger amount of afferent information involved in the game: in addi-

Таблица 1. Параметры кардиоинтервалограммы у спортсменов игровых и силовых видов спорта в покое и после разминки

Table 1. Strength and games-based sports athletes' cardiointervalography data before training and after warming up

Показатель Parameter	До нагрузки Before training (1)	После разминки After warming up (2)	Изме- нение, % Change, %	До нагрузки Before training (1)	После разминки After warming up (2)	Изме- нение, % Change, %
	Игровые / Games-based			Силовые / Strength		
ЧСС, уд. в 1 мин HR, b/min	74.6 $\pm$ 1.8	96.1 $\pm$ 2.5	29* $\uparrow$	76.5 $\pm$ 2.0	103.2 $\pm$ 2.3	35* $\uparrow$
TP, мс ² (ms ²)	5493.6 $\pm$ 908.8	2002.2 $\pm$ 364.5	63* $\downarrow$	3478.6 $\pm$ 356.4	964.6 $\pm$ 150.7	72* $\downarrow$
HF, мс ² (ms ²)	2809.0 $\pm$ 571.1	820.1 $\pm$ 190	70* $\downarrow$	928.7 $\pm$ 118.7	275.8 $\pm$ 58.4	60* $\downarrow$
LF, мс ² (ms ²)	1689.730 $\pm$ 291.8	432.9 $\pm$ 65.6	74* $\downarrow$	1302.7 $\pm$ 147.8	282.3 $\pm$ 56.6	78* $\downarrow$
VLF, мс ² (ms ²)	1300.8 $\pm$ 321.6	751.2 $\pm$ 157.2	42 $\downarrow$	1223.3 $\pm$ 186.5	406.5 $\pm$ 71.8	66* $\downarrow$
HF, %	42.6 $\pm$ 2.8	32.1 $\pm$ 3.4	23* $\downarrow$	28.0 $\pm$ 2.3	24.0 $\pm$ 3.2	11 $\downarrow$
LF, %	32.9 $\pm$ 2.0	29.1 $\pm$ 4.5	9 $\downarrow$	38.5 $\pm$ 2.4	27.4 $\pm$ 2.7	28* $\downarrow$
VLF, %	24.3 $\pm$ 2.9	43.2 $\pm$ 3.4	79* $\uparrow$	33.4 $\pm$ 2.6	48.5 $\pm$ 4.4	45* $\uparrow$

Примечание. В табл. 1–4 ЧСС — число сердечных сокращений; * различия достоверны ($p < 0.05$); $\uparrow$ — увеличение параметра; $\downarrow$ — снижение параметра.

Note. In Table 1–4 HR — heart rate; b/min — beats per 1 min; * statistically significant differences ($p < 0.05$); $\uparrow$ — increase; $\downarrow$ — decrease.

Таблица 2. Параметры кардиоинтервалограммы у спортсменов игровых и силовых видов спорта после разминки и нагрузки**Table 2.** Strength and games-based sports athletes' cardiointervalography data after warming up and training

Показатель Parameter	После разминки After warming up (2)	После нагрузки After training (3)	Изменение, % Change, %	После разминки After warming up (2)	После нагрузки After training (3)	Изменение, % Change, %
	Игровые / Games-based			Силовые / Strength		
ЧСС, уд. в 1 мин HR, b/min	96.1 ± 2.5	104.8 ± 2.2	8.3* ↑	103.2 ± 2.3	118.8 ± 1.9	15* ↑
TP, мс ² (ms ²)	2002.2 ± 364.5	1775.1 ± 481.1	11 ↓	964.6 ± 150.7	474.6 ± 61.4	50* ↓
HF, мс ² (ms ²)	820.1 ± 190	607.7 ± 205.1	25 ↓	275.8 ± 58.4	126.4 ± 33.1	54* ↑
LF, мс ² (ms ²)	432.9 ± 65.6	668.7 ± 177	54 ↓	282.3 ± 56.6	95.0 ± 16.5	66* ↓
VLF, мс ² (ms ²)	751.2 ± 157.2	668.7 ± 177	11 ↓	406.5 ± 71.8	253.1 ± 47.0	37 ↓
HF, %	32.1 ± 3.4	29.9 ± 3.1	9.6 ↓	24.0 ± 3.2	24.1 ± 4.2	0
LF, %	29.1 ± 4.5	23.9 ± 2.6	20 ↓	27.4 ± 2.7	22.8 ± 3.0	13 ↓
VLF, %	43.2 ± 3.4	48.4 ± 4.1	11 ↑	48.5 ± 4.4	52.9 ± 4.5	8.3 ↑

выбравших игровые виды спорта, и то, что у них в процессе игры задействован значительно больший объем афферентной информации: в дополнение к проприорецепторам еще и зрительная, и вестибулярная. Большой вклад в регуляцию и абсолютные значения высокочастотной компоненты спектра у спортсменов игровых видов спорта может свидетельствовать о высокой возбудимости центров продолговатого мозга, поскольку этот показатель является отражением мощности дыхательных волн в абсолютных и относительных (в % от суммарной мощности спектра) величинах. Вегетативная активность — основная составляющая высокочастотной компоненты спектра.

Разминка у всех спортсменов приводит к значительному, до 70 % от исходного уровня, сниже-

нию проприорецепторов they get visual and vestibular information. A greater contribution to the regulation and absolute values of the high frequency spectrum component in playing sports athletes, may indicate a high excitability of medulla oblongata centers since this parameter reflects the power of respiratory waves in the absolute and relative values (% of the total power of the spectrum). Vagal activity is the main part of the high frequency component of spectrum.

Warming up for all athletes leads to a significant, up to 70% from initial level, decrease in the total power of the spectrum and, accordingly, all its components. At the same time, in strength sports athletes, the values of the low frequency and very low frequency components reliably and significant-

Таблица 3. Параметры кардиоинтервалограммы у спортсменов игровых и силовых видов спорта после нагрузки и отдыха**Table 3.** Strength and games-based sports athletes' cardiointervalography data after training and recovering

Показатель Parameter	После нагрузки After training (3)	После отдыха After recovering (4)	Изменение, % Change, %	После нагрузки After training (3)	После отдыха After recovering (4)	Изменение, % Change, %
	Игровые / Games-based			Силовые / Strength		
ЧСС, уд. в 1 мин HR, b/min	104.8 ± 2.2	88.1 ± 2.2	15* ↓	118.8 ± 1.9	98.6 ± 1.8	17* ↓
TP, мс ² (ms ²)	1775.1 ± 481.1	3404.7 ± 606.4	91* ↑	474.6 ± 61.4	923.175 ± 156.1	48* ↑
HF, мс ² (ms ²)	607.7 ± 205.1	1402.4 ± 274.2	130* ↑	126.4 ± 33.1	226.4 ± 98.5	79* ↑
LF, мс ² (ms ²)	668.7 ± 177	1214.809 ± 261.17	81* ↑	95.0 ± 16.5	463.4 ± 98.5	384* ↑
VLF, мс ² (ms ²)	668.7 ± 177	782.1 ± 137.5	17 ↑	253.1 ± 47.0	230.1 ± 33.1	9 ↓
HF, %	29.9 ± 3.1	39.7 ± 3.1	34* ↑	24.1 ± 4.2	27.1 ± 2.8	12.5 ↑
LF, %	23.9 ± 2.6	33.6 ± 2.3	43* ↑	22.8 ± 3.0	44.5 ± 3.1	100* ↑
VLF, %	48.4 ± 4.1	26.6 ± 2.6	45* ↓	52.9 ± 4.5	28.2 ± 2.7	46* ↓

нию общей мощности спектра и соответственно всех его компонентов. При этом у спортсменов силовых видов существенно и достоверно снижается значение низкочастотной и очень низкочастотной компонент спектра, параллельно с незначительным увеличением относительного вклада очень низкочастотной компоненты. У спортсменов игровых видов выраженность этих изменений значительно меньше, однако происходит снижение мощности высокочастотной компоненты и умеренное, но достоверное снижение ее вклада в регуляцию ритма сердца. Таким образом, начало тренировочного процесса характеризуется снижением вегетативной регуляции ритма сердца. Параллельное снижение абсолютных значений очень низкочастотной компоненты спектра у всех спортсменов вместе со снижением общей мощности спектра регуляции может быть отражением своеобразного перераспределения факторов регуляции с центральных к местным гуморальным и ионным факторам, что неизбежно приводит к синхронизации и снижению variability ритма сердца [6]. Можно предположить, что именно эти факторы и обеспечивают эффективность сердечной деятельности и корректное кровоснабжение сердца, мозга и скелетной мускулатуры. К таким факторам можно отнести длительную активацию кальциевых каналов в клетках проводящей системы сердца, накопление кальция в саркоплазматической сети рабочих кардиомиоцитов, вазодилаторные эффекты ионов водорода в сосудах мозга и скелетной мускулатуры.

По данным А.Н. Флейшмана [3], VLF является хорошим индикатором управления метаболическими процессами. Р.М. Баевский предпо-

ly decrease, along with a slight increase in the relative contribution of the very low frequency component. In athletes of playing sports the severity of these changes is much less, however, there is a decrease in the power of high frequency component and moderate but significant decrease in its relative contribution to the heart rate regulation. Thus, a decrease in autonomic regulation of the heart rate is typical for the training process beginning. A parallel decrease in the absolute values of the very low frequency spectrum in all athletes together with a decrease in the total power of regulation spectrum may be a reflection of a peculiar redistribution of regulatory factors from central to local humoral and ionic ones, which inevitably leads to synchronization and a decrease in heart rate variability [6]. It can be assumed that it is these factors that provide the efficiency of heart activity and adequate blood supply to the heart, brain and skeletal muscles. These factors include the long-term calcium channels activation in cardiac conduction system cells, calcium accumulation in the sarcoplasmic reticulum of working cardiomyocyte, vasodilatory effects of hydrogen ions in vessels of the brain and skeletal muscles.

According to A.N. Fleishman [3], VLF is a good indicator of metabolic processes management. R.M. Baevsky supposed that the main (near zero) peak of this range represents activity of suprasegmental, in particular hypothalamic, centers of autonomic regulation, that generate slow rhythms transmitted to the heart through the sympathetic nervous system [1]. This is confirmed by the data of N.B. Has-

Таблица 4. Параметры кардиоинтервалограммы у спортсменов игровых и силовых видов спорта до нагрузки и после отдыха

Table 4. Strength and games-based sports athletes' cardiointervalography data before training and after recovering

Показатель Parameter	До нагрузки Before training (1)	После отдыха After recovering (4)	Изменение, % Change, %	До нагрузки Before training (1)	После отдыха After recovering (4)	Изменение, % Change, %
	Игровые / Games-based			Силовые / Strength		
ЧСС, уд. в 1 мин HR, b/min	74.6 ± 1.8	88.1 ± 2.2	18* ↑	76.5 ± 2.0	98.6 ± 1.8	22* ↑
TP, мс ² (ms ²)	5493.6 ± 908.8	3404.7 ± 606.4	38* ↓	3478.6 ± 356.4	923.175 ± 156.1	73* ↓
HF, мс ² (ms ²)	2809.0 ± 571.1	1402.4 ± 274.2	50* ↓	928.7 ± 118.7	226.4 ± 98.5	75* ↓
LF, мс ² (ms ²)	1689.730 ± 291.8	1214.809 ± 261.17	28* ↓	1302.7 ± 147.8	463.4 ± 98.5	64* ↓
VLF, мс ² (ms ²)	1300.8 ± 321.6	782.1 ± 137.5	39 ↓	1223.3 ± 186.5	230.1 ± 33.1	81* ↓
HF, %	42.6 ± 2.8	39.7 ± 3.1	7 ↓	28.0 ± 2.3	27.1 ± 2.8	3 ↑
LF, %	32.9 ± 2.0	33.6 ± 2.3	3 ↑	38.5 ± 2.4	44.5 ± 3.1	15 ↑
VLF, %	24.3 ± 2.9	26.6 ± 2.6	8 ↑	33.4 ± 2.6	28.2 ± 2.7	15

жил, что основной (околонулевой) пик данного диапазона связан с активностью надсегментарных, в частности гипоталамических, центров вегетативной регуляции, которые генерируют медленные ритмы, передающиеся к сердцу через симпатическую нервную систему [1]. Подтверждением этому являются данные Н.Б. Хаспековой [7], которая при изучении ВРС на значительном контингенте больных с опухолями головного мозга и невротическими расстройствами установила наибольшую зависимость его мощности от состояния надсегментарных вегетативных центров. Эти данные достоверно показали, что VLF отражает церебральные эрготропные влияния на нижележащие уровни управления и позволяет судить о функциональном состоянии мозга.

Следует отметить, что у спортсменов игровых видов вклад очень низкочастотной компоненты увеличивается во время разминки на 79 %, а у спортсменов силовых видов спорта — лишь на 45 %. С учетом снижения вклада высокочастотной компоненты это подтверждает наши предположения о том, что более выраженная активация эрготропных зон гипоталамуса у спортсменов игровых видов спорта обусловлена значительно более высоким афферентным потоком импульсов от сенсорных систем и необходимостью большей концентрации внимания, что и переводит кору и лимбическую систему на более высокий уровень функционирования. Спортивные игры относятся к ситуационным видам спорта, которые характеризуются быстрыми изменениями характера и интенсивности движений. Правильная ориентация на поле или площадке, контакт с членами команды обеспечивается функциями анализаторов, в частности зрительным и слуховым. Изменение структуры движений требует высокой подвижности нервных процессов и высокой возбудимости и лабильности всех звеньев двигательного аппарата [5].

Нагрузка во время тренировки у всех спортсменов сопровождается сходными с периодом разминки изменениями параметров кардиоинтервалограммы, однако эти изменения выражены в значительно меньшей степени. Отличие заключается в незначительном снижении как абсолютных значений высоко- и низкочастотных компонент спектра, так и их вклада в регуляцию ритма сердца. Наиболее выраженное снижение низкочастотной компоненты характерно для спортсменов силовых видов спорта. Если мощность высокочастотной компоненты, по мнению большинства исследователей, является более или менее однозначным отражением активности вагусной зоны сосудодвигательного центра, то мощность и вклад низкочастотной компоненты

pekova [7], who, when studying HRV in a significant contingent of patients suffering with cerebral tumors and neurotic disorders, established the greatest dependence of its power on the state of suprasegmental autonomic centers. These data have shown reliably, that VLF reflects cerebral ergotropic influences on lower levels of control and allows us to judge the functional state of the brain.

It should be noted that in games-based sports athletes during the warming up the contribution of a very low frequency component increases by 79%, and in strength sports athletes — only by 45%. Taking into account the reduced contribution of the high frequency component, this confirms our assumptions that the more pronounced activation of ergotropic zones of hypothalamus in games-based sports athletes is due to a significantly higher afferent flow of impulses from sensory systems and the need for greater concentration of attention, which do switch the cerebral cortex and limbic system to a higher level of functioning. Sports games are situational sports, that are characterized by rapid changes in the character and intensity of movements. Correct orientation on a field or court, contact with team members are ensured by the functions of analyzers, in particular, visual and auditory. Changing the movements structure requires high mobility of nervous processes, and high excitability and lability of all locomotor system segments [5].

In all athletes the load during exercises is accompanied by changes in cardiointervalogram's parameters similar to the warming up period, but they are less significant. The difference lies in a slight decrease in both the absolute values of the high and low frequency components of the spectrum, and their contribution to the heart rate regulation. The most pronounced decrease in the low frequency component is typical for strength sports athletes. Whereas the power of the high frequency component, according to the major part of researchers, is more or less unambiguous reflection of the vagal activity of the vasomotor center, then the power and contribution of the low frequency component has not yet found an unambiguous interpretation. It is possible that all three mechanisms (baroreflex, central and myogenic) are involved in the formation of a 0.1 Hz heart rate [3, 4, 8, 9]. Ultimately, for practical use it is important that low frequency oscillations are directly related to the postganglionic sympathetic fibers activity, and their spectral power can be used to judge the state of sympathetic heart rate regulation. Therefore a decrease in these parameters can reflect a de-

однозначной трактовки пока не находит. Возможно, что в формировании ритма сердца мощностью 0.1 Гц принимают участие все три механизма (барорефлекторный, центральный и миогенный) [3, 4, 8, 9]. В конечном счете для практического использования важным является то, что низкочастотные колебания напрямую связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и по их спектральной мощности можно судить о состоянии симпатической регуляции сердечного ритма. Следовательно, снижение этих показателей может отражать уменьшение влияний на ритм сердца как симпатического, так и парасимпатического отделов центра продолговатого мозга и переход к местным механизмам регуляции деятельности сердца, например, в соответствии с законом Франка — Старлинга. Изменение деятельности сердца может быть обусловлено сдвигом внутриклеточного содержания калия (изменение возбудимости) или кальция (изменение силы сокращения). Такие сдвиги, скорее всего, являются результатом изменений в работе сердца, происходящих во время разминки. Поскольку максимальные изменения регистрируются у спортсменов силовых видов спорта [10], следует предположить, что именно для этой группы и характерны наиболее выраженные ионные сдвиги, которые приводят к тому, что сердце обеспечивает оптимальное кровоснабжение мышц максимально независимо от барорефлекторных и надсегментарных влияний.

Период восстановления тоже неодинаков по исследуемым параметрам у спортсменов двух групп. В обеих группах спортсменов наблюдается повышение общей мощности регуляции за счет увеличения абсолютных значений и вклада в регуляцию как высокочастотной, так и низкочастотной компонент спектра. Но если в группе игровых видов повышение происходит преимущественно за счет высокочастотной компоненты, то для спортсменов силовых видов спорта характерно повышение низкочастотной компоненты и ее вклада в регуляцию. Таким образом восстанавливаются регуляторные влияния на ритм сердца, обусловленные реализацией барорефлекса, но с различной степенью вклада симпатических и парасимпатических влияний, что может быть отражением возбудимости и реактивности соответствующих зон сосудодвигательного центра.

Такое соотношение параметров регуляции ритма сердца можно наглядно представить в виде динамических графиков (рис. 1).

Из рисунка видно, что у спортсменов силовых видов спорта наблюдается практически пря-

crease in sympathetic and parasympathetic influences of the medulla oblongata on the heart rate and transition to local mechanisms of heart activity regulation, for example, in accordance with the Frank-Starling law. The heart activity changes can be caused by a shift in the intracellular content of potassium (change in excitability) or calcium (change in the force of contraction). These shifts are most likely the result of changes in the heart's work that occur during the warming up. Since the maximum changes are registered in strength sports athletes [10], it should be assumed that it is for this group that the most pronounced ionic shifts are characteristic, which lead to the fact that the heart provides the optimal blood supply to the muscles, as much as possible regardless of the baroreflex and suprasegmental influences.

The recovery period is also different in terms of the studied parameters among the athletes of the two groups. In both groups a rise in the total power of regulation was registered due to an increase in the absolute values and a contribution to regulation of both the high frequency and low frequency spectrum components. But if in the group of games-based sports the increase occurs mainly due to the high frequency component, then for athletes of strength sports an increase in the low frequency component and its contribution to regulation is characteristic. Thus, the regulatory effects on heart rate are restored, due to the implementation of the baroreflex but with a different degree of sympathetic and parasympathetic influences, which may be a reflection of the excitability and reactivity of the corresponding zones of the vasomotor center.

Such a ratio of the heart rate regulation parameters can be visualized in the form of dynamic graphs (Fig. 1).

The figure shows that athletes of strength sports have an almost direct relationship between a decrease in the general regulatory influences on the heart with a decrease in the low frequency component, which confirms our conclusion about the priority role of the heart's own mechanisms in the energy supply of the load. This option is probably more acceptable for anaerobic physical activity. For athletes of games-based sports, already at the second point of the graph, which corresponds to the warming up, the intensity of the high frequency component in the general regulatory influence begins to increase after a sharp drop. This pattern, in our opinion, confirms the importance of relative predominance of sympathetic centers of the brain, which is necessary for high sensory activity and contact with team members.

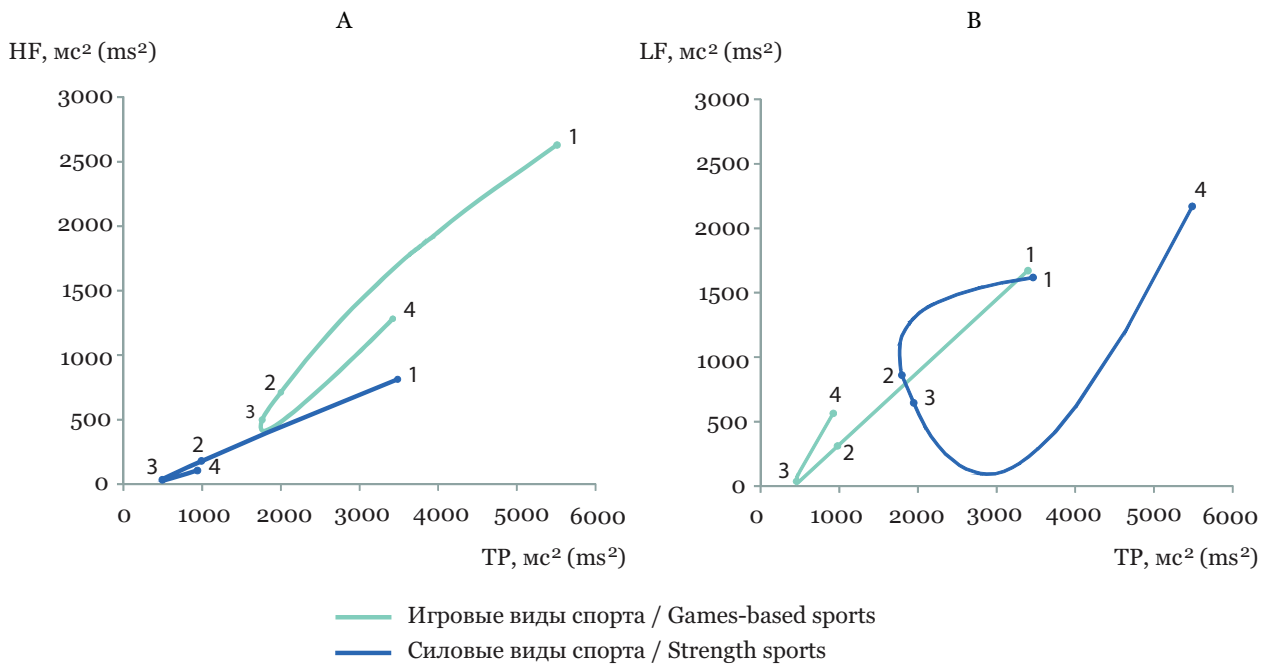


Рис. 1. Относительный вклад в суммарные регуляторные влияния высокочастотной (А) и низкочастотной (В) компонент у спортсменов силовых и игровых видов спорта (1 — состояние покоя; 2 — разминка; 3 — максимальная нагрузка; 4 — отдых)

Fig. 1. Relative contribution to the total regulatory influences of high frequency (A) and low frequency (B) components in games-based and strength sports athletes (1 — resting state, 2 — warming up, 3 — maximum load, 4 — recovery)

мая связь снижения общих регуляторных влияний на сердце со снижением низкочастотной составляющей, что подтверждает наши выводы о приоритетной роли собственных сердечных механизмов в энергетическом обеспечении нагрузки. Такой вариант, вероятно, более приемлем для анаэробного варианта физической деятельности. У спортсменов игровых видов спорта уже во второй точке графика, которая соответствует разминке, выраженность высокочастотной компоненты в общем регуляторной влиянии после резкого падения начинает возрастать. Эта закономерность, на наш взгляд, подтверждает значение необходимого для высокой сенсорной активности и контакта с членами команды относительно преобладания влияний симпатических центров головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Начало тренировочного процесса характеризуется снижением вегетативной регуляции ритма с перераспределением факторов регуляции с центральных к местным гуморальным и ионным, что неизбежно приводит к синхронизации и снижению вариабельности ритма сердца.

CONCLUSION

The conducted research allows us to draw the following conclusions:

1. The beginning of the training process is characterized by a decrease in autonomic heart rate regulation with a redistribution of regulation factors from central to local humoral and ionic factors, which inevitably leads to synchronization and the heart rate variability decrease.

2. In the process of training in athletes of strength sports, there is a further decrease in the central influences on the heart rate.

3. In athletes of playing sports, the decrease in central influences on the heart rate is expressed to a much lesser extent compared to athletes of strength sports.

4. Restoration of regulatory influences on the heart is ensured by a change in the factor that was the main in ensuring the heart rate during training: in athletes of playing sports — due to the activation of parasympathetic mechanisms; in strength sports athletes — by restoring suprasegmental influences implemented through sympathetic centers.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

2. В процессе тренировки у спортсменов силовых видов спорта наблюдается дальнейшее снижение центральных влияний на ритм сердца.

3. У спортсменов игровых видов спорта снижение центральных влияний на ритм сердца выражено в значительно меньшей степени по сравнению со спортсменами силовых видов спорта.

4. Восстановление регуляторных влияний на сердце обеспечивается изменением того фактора,

который был основным в обеспечении ритма сердца во время тренировки: у спортсменов игровых видов спорта — за счет активации парасимпатических механизмов, у спортсменов силовых видов спорта — за счет восстановления надсегментарных, реализуемых через симпатические центры, влияний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестн. аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
2. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и др. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах // Физиология человека. 2002. Т. 28, № 1. С. 130–143.
3. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Новосибирск: Изд-во Сиб. отд-я РАН, 2009. 186 с.
4. Методические рекомендации по проведению функционально-диагностического обследования спортсменов / Моск. науч.-практ. центр спортивной медицины. М., 2009.
5. Физиология мышечной деятельности, труда и спорта / Е.К. Жуков, В.И. Воробьев, Т.Н. Ониани и др. Ленинград: Наука, 1969. 584 с. Серия: Руководство по физиологии.
6. Lotrič M.B., Stefanovska A. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system // Physica A: Stat. Mechan. Applic. 2000. Vol. 283. P. 451–461.
7. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 236 с.
8. Elghozi J.L., Julien C. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation // Fundam. Clin. Pharmacol. 2007 Aug. Vol. 21 (4). P. 337–347.
9. Ruediger H., Seibt R., Scheuch K., Krause M., Alam S. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress // J. Hum. Hypertens. 2004 May. Vol. 18 (5). P. 307–315.
10. Чинкин А.С., Назаренко А.С. Физиология спорта: учеб. пособие. М.: Спорт, 2016. 120 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крылова Ирина Федоровна — ассистент кафедры нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Куликов Вячеслав Юрьевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

REFERENCES

1. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. (2001). The heart rate variability analysis with using various electrocardiographic systems. *Journal of Arrhythmology*, 24, 65–86. In Russ.
2. Kotelnikov S.A., Nozdrachev A.D., Odinak M.M. (2002). Heart rate variability: View of the mechanisms. *Human Physiology*, 28 (1), 130–143. In Russ.
3. Fleishman A.N. (2009). *Heart Rate Variability and Slow Hemodynamics Vibrations*. Novosibirsk, 180 p. In Russ.
4. *Methodological Guidelines on Functional Testing in Sports* (2009). Moscow Research and Practical Center of Sports Medicine. Moscow.
5. Zhukov E.K., Vorobev V.I., Oniani T.N. et al. (1969). *Physiology of Muscle Activity, Work and Sport*. Leningrad: Nauka, 384 p.
6. Lotrič M.B., Stefanovska A. (2000). Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. *Physica A: Stat. Mechan. Applic.*, 283, 451–461.
7. Haspekova N.B. (1996). Heart rate regulation variability in healthy persons and patients suffered from psychogenic and organic cerebral disorders: Dr. Sci. (Med.) theses. Moscow, 236 p. In Russ.
8. Elghozi J.L., Julien C. (2007, Aug). Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 21 (4), 337–347.
9. Ruediger H., Seibt R., Scheuch K., Krause M., Alam S. (2004, May). Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *J. Hum. Hypertens.*, 18 (5), 307–315.
10. Chinkin A.S., Nazarenko A.S. (2016). *Sport Physiology: Studying Manual*. Moscow: Sport, 120 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Krylova Irina Fedorovna — Assistant, Normal Physiology and Life Safety Department, Novosibirsk State Medical University.

Kulikov Vyacheslav Jurevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Normal Physiology and Life Safety Department, Novosibirsk State Medical University.

Pikovskaya Natalya Borisovna — Dr. Sci. (Bio.), Professor, Normal Physiology and Life Safety Department, Novosibirsk State Medical University.

Пиковская Наталья Борисовна — д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии и основ безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Коленчиди Татьяна Валентиновна — учитель высшей категории МБОУ «Средняя общеобразовательная школа № 207» (Новосибирск).

Поветьев Иван Ильич — студент 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Крылова И.Ф., Куликов В.Ю., Пиковская Н.Б., Коленчиди Т.В., Поветьев И.И. Динамика вегетативных реакций в процессе тренировки у спортсменов силовых и игровых видов спорта // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 64–66.

Kolenchidi Tatyana Valentinovna — Highest-Rank Teacher, General Secondary School No. 207 (Novosibirsk).

Povetyev Ivan Ilyich — Four-year Student, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Krylova I.F., Kulikov V.Yu., Pikovskaya N.B., Kolenchidi T.V., Povet'ev I.I. Strength and games-based sports athletes' vegetative reaction dynamics during the training process. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 64–73.



Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики

Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Кливер Е.Э.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск)

Quality of life of CHD patients with normal and moderately lowered left ventricular ejection fraction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty

Kliver E.N., Cherniavsky A.M., Kliver E.E.

Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), в лечении которых использовалась методика эндомиокардиальной имплантации моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) с применением навигационной системы NOGA в сочетании с современной медикаментозной терапией.

Материалы и методы. Больные ИБС ($n = 48$) составили две группы в соответствии с исходно имеющейся у них ФВ ЛЖ: I группа с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 30$); II группа с ФВ ЛЖ $36-49\%$ ($n = 18$). Всем пациентам проводилось лечение с использованием эндомиокардиальной имплантации МФККМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ИБС. Аспирация костного мозга для получения МФККМ была осуществлена из гребня подвздошной кости под местной анестезией в день процедуры имплантации клеток по стандартной методике. Другим методом получения МФККМ было выделение из периферической крови после введения рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Grasalva, Израиль). В каждый ишемизированный сегмент миокарда вводилось по десять инъекций клеток объемом 0.2 мл. Среднее число аутологичных клеток, введенных каждому пациенту, равнялось $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составила $2.5 \pm 1.6\%$. Определение качества жизни проводилось с использованием опросника SF-36 на всех этапах контроля (исходно, 6 мес, 1 год и 3 года).

Результаты. В обеих группах ни один пациент не имел интраоперационных осложнений. Больные были выписаны из стационара на 3–5-е сутки. На всех этапах контроля все изучаемые показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным данным у пациентов обеих групп. По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись: PF (физическое функционирование) ($W = 0.54$), RE (эмоциональное состояние) ($W = 0.72$), SF (социальное функционирование) ($W = 0.48$).

Закключение. Эндомиокардиальная имплантация МФККМ в сочетании с современной медикаментозной терапией способствует улучшению показателей качества жизни пациентов с ИБС с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка на протяжении всех трех лет наблюдения независимо от ее исходной величины.

Ключевые слова: клетки костного мозга, ишемическая болезнь сердца.

Поступила 10.03.2020
Принята 05.04. 2020

*Автор, ответственный за переписку
Кливер Елена Николаевна: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: ekliver@mail.ru

Received 10.03.2020
Accepted 05.04.2020

*Corresponding author
Kliver Elena Nikolayevna: Meshalkin National Medical Research Center, 15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russia.
E-mail: ekliver@mail.ru

ABSTRACT

Aim. Evaluation of quality of life of coronary heart disease (CHD) patients with normal and lowered left ventricular ejection fraction (LVEF) treated by endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells (ABMMCs) by using the NOGA cardiac navigation system in combination with modern drug therapy.

Materials and methods. CHD patients ($n=48$) were divided into two groups according to their initial LVEF: group I patients had LVEF $\geq 50\%$ ($n = 30$), while in group II it was $36-49\%$ ($n = 18$). All patients underwent endomyocardial implantation of ABMMCs combined with modern drug therapy of CHD. Bone marrow aspiration to obtain ABMMC was performed from the iliac crest under regional anesthesia on the day of cell implantation according to a standard technique. Another option for obtaining ABMMCs was isolation from peripheral blood after administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (Grasvalva, Israel). Each ischemic segment of the myocardium got 10 injections of cells of 0.2 ml volume. The average number of autologous cells injected into every patient was $41 \pm 16 \times 10^6$. The fraction of CD34/CD45-positive cells amounted to $2.5 \pm 1.6\%$. Quality of life was evaluated using the SF-36 Health Survey at all stages of control (baseline, 6 months, 1 year and 3 years).

Results. No intraoperative complications were observed in both groups. The patients were discharged from the hospital on 3rd–5th day. At all stages of control all studied indicators of quality of life demonstrated a statistically significant improvement in relation to the baseline data in patients of both groups. As for complete functional relationship (W), the most significant parameters were as follows: PF (Physical Functioning) ($W = 0.54$), RE (Role-Emotional) ($W = 0.72$), SF (Social Functioning) ($W = 0.48$).

Conclusion. Endomyocardial implantation of ABMMCs supported by modern drug therapy facilitates the parameters of quality of life improvement in CHD patients with normal and moderately lowered LVEF during 3-year follow-up irrespective of its baseline value.

Keywords: bone marrow cells, coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться одной из важнейших медицинских проблем настоящего времени. Учитывая распространённость данного заболевания среди людей трудоспособного возраста, а также тяжесть потенциальных осложнений, оно оказывается частой причиной летальности, а также частичной либо полной утраты трудоспособности населения [1–3]. Особое внимание среди кардиологов вызывают вопросы выбора оптимальных методов лечения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, особенно тех, кто ранее уже перенес операции аортокоронарного шунтирования, а также больных, которым по тем или иным объективным причинам выполнить хирургическое вмешательство уже не представляется возможным. В последнее время в клиническую практику стали внедряться новые перспективные медицинские технологии для лечения пациентов с ИБС, одной из которых является эндомиокардиальная имплантация клеток костного мозга [4–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения с применением интрамиокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) в сочетании с современной медикаментозной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракци-

INTRODUCTION

Nowadays coronary heart disease (CHD) continues to be one of the most important medical problems. Given the prevalence of this disease among people of working age, as well as the severity of potential complications, it turns out to be a frequent cause of mortality, as well as temporal and complete disability of the population [1–3]. Particular attention among cardiologists is drawn to the choice of optimal methods of treatment for patients with post-infarction cardiosclerosis; especially those who have previously undergone coronary artery bypass surgery; as well as patients who, for one or another objective reason, are no longer able to be operated on. Recently, new promising medical technologies have been introduced into clinical practice for the treatment of patients with CHD one of which is endomyocardial implantation of bone marrow cells [4–8].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the immediate and long-term results of treatment using endomyocardial implantation of the autologous bone marrow-derived mononuclear cells (ABMMCs) in combination with modern drug therapy in CHD patients with normal and moderately reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) by assessing quality of life.

MATERIALS AND METHODS

The study included patients with CHD ($n = 48$) who, according to their LVEF, were divided into two

ей выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) посредством проведения оценки качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли пациенты с ИБС ($n = 48$), которые в соответствии с исходно имеющейся у них ФВ ЛЖ были разделены на две группы: I группа с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($n = 30$); II группа с ФВ ЛЖ $36-49\%$ ($n = 18$). Все больные получали лечение с использованием интрамиокардиальной имплантации МФКМ в комбинации с современной медикаментозной терапией ИБС согласно текущим международным рекомендациям (табл. 1).

Критерии включения: инфаркт миокарда в анамнезе давностью 12 мес и более до момента включения в исследование; дефект перфузии миокарда по данным 2-этапной перфузионной скинтиграфии (радиоактивный маркер ^{99m}Tc).

Критерии исключения: возможность прямой реваскуляризации (ангиопластика со стентированием и/или аортокоронарное шунтирование); стеноз аортального клапана или его протезирование; предшествующее хирургическое remodelирование левого желудочка или ресинхронизирующая терапия; ранее имплантированный электрокардиостимулятор; онкология; тяжелая почечная или печеночная дисфункция.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовалось два метода получения МФКМ: 1) посредством забора костного мозга по стандартной методике под местной

groups: group I with LVEF $\geq 50\%$ ($n = 30$); group II with LVEF $36-49\%$ ($n = 18$). All patients underwent endomyocardial implantation of ABMMCs in combination with modern CHD drug therapy according to current international guidelines (Table 1).

Inclusion criteria: myocardial infarction in past medical history of 12 months or more prior; myocardial perfusion defect according to 2-stage perfusion scintigraphy (^{99m}Tc radioactive marker).

Exclusion criteria: the possibility of direct revascularization (angioplasty with stenting and/or coronary artery bypass surgery); aortic valve stenosis or prosthetics; prior left ventricular surgical remodeling or resynchronizing therapy; previously implanted cardiac pacemaker; oncology; severe renal or hepatic dysfunction.

The study was performed in accordance with the Good Clinical Practice standards and principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the local ethics committee of the Meshalkin National Medical Research Center. Prior to inclusion in the study, all participants received written informed consent to participate in the study.

The study used two methods for obtaining ABMMCs: 1) by taking bone marrow from the iliac crest anesthetized regionally on the day of cell implantation in accordance with the standard technique. Bone marrow-derived mononuclear cells were isolated by centrifugation in a Ficoll density gradient (density (ρ) = 1.077; Ficoll-Paque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) followed by three-stage washing, cells were resuspended in heparinized saline; 2) isolation from peripheral blood after subcutaneous administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) (Grasvalva, Israel) at a dose of $3.3-5.0 \mu\text{g/kg}$ of body mass per day with a total of five injections. Before and after the GCSF mobilization, venous blood was taken

Таблица 1. Медикаментозная терапия пациентов, включенных в исследование ($n/\%$)

Table 1. Drug therapy of patients enrolled in the study ($n/\%$)

Препараты / Drugs	I группа / Group I ($n = 30$)	II группа / Group II ($n = 18$)
Антиагреганты / Antiplatelets	30/100	18/100
β -блокаторы / β -blockers	19/63.3	13/72.2
иАПФ* / ACEi*	25/83.3	14/77.7
Статины / Statins	28/93.3	16/88.8
Нитраты / Nitrates	19/63.3	12/40.0
Диуретики / Diuretics	10/33.3	7/38.8

* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
Angiotensin converting enzyme inhibitors.

анестезией из гребня подвздошной кости в день процедуры имплантации клеток. Мононуклеарные клетки костного мозга изолировались путем центрифугирования в градиенте плотности фикола (плотность (ρ) = 1.077; Ficoll-Paque Plus, Amersham Pharmacia Biotech) с последующей трехэтапной отмывкой, клетки ресуспендировались в гепаринизированном физиологическом растворе; 2) выделение из периферической крови после подкожного введения рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) (Grasalva, Израиль) в дозе 3.3–5.0 мкг/кг массы тела в сутки общим количеством пять инъекций. До и после мобилизации ГКСФ у пациентов забиралась венозная кровь. На шестые сутки больным проводилась процедура аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). Использовалась программа PBSC (получение периферических стволовых клеток), параметры циркуляции и рециркуляции — recirculation N 2, recirculation ratio 1/3. Мононуклеарные клетки костного мозга сепарированной крови выделяли в градиенте плотности фикола/верографина (ρ = 1.078 г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе, подсчитывали количество. Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98 % для каждого трансплантата. Среднее значение введенных каждому пациенту аутологичных клеток равнялось $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла 2.5 ± 1.6 %.

Основные клинические показатели на этапе госпитализации были сопоставимы в обеих группах (табл. 2).

Анализ различных параметров качества жизни включал в себя все восемь шкал опросника SF-36: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье — и проводился всем больным до и по-

from patients. On the sixth day, patients underwent cytopheresis procedure on a blood cell separator (Haemonetics MCS+, USA). PBSC (peripheral blood stem cell preparation) donation program was used, circulation and recycling parameters — recirculation No. 2, recirculation ratio 1/3. The mononuclear bone marrow-derived cells of the separated blood were isolated in a gradient of Ficoll/Verografin density (ρ = 1.078 g/l), washed twice in buffered saline, and their amount was counted. Cell viability was tested with trypan blue (exclusion method) and reached more than 98% for each graft. The average value of autologous cells injected to each patient was $41 \pm 16 \times 10^6$. The CD34/CD45-positive cell fraction was 2.5 ± 1.6 %.

The main clinical indicators at the stage of admission to hospital were comparable in both groups (Table 2).

Analysis of different quality of life parameters included all eight scales of the SF-36 Health Survey: Physical Functioning, Role-Physical Functioning, Bodily Pain, General Health, Vitality, Social Functioning, Role-Emotional and Mental Health and was carried out in all patients before and after endomyocardial implantation of ABMMCs at previously defined stages of the study (baseline, 6 months, 1 year and 3 years).

The following indicators were evaluated: Physical Functioning (PF); Role-Physical Functioning (RP); Bodily Pain (BP); General Health (GH); Vitality (VT); Social Functioning (SF); Role-Emotional (RE); Mental Health (MH).

Further, after the appropriate grouping of scales, two basic indicators were evaluated — Physical Health (PH) and Mental Health (MH).

Statistical results are represented by mean values for longitudinal parameters or as numbers/percentages for category parameters. In the processing of the obtained material, a rank multiple correlation coefficient was used — the concordance coefficient W , which assesses the correlation relationship between observations in groups. The W coefficient

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных

Table 2. Baseline clinical characteristics of patients

Показатель / Indicator	I группа / Group I (n = 30)	II группа / Group II (n = 18)
Возраст (лет) / Age (years)	60.2 ± 1.6	57.1 ± 1.7
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	27/3	15/3
Сахарный диабет (n/%) Diabetes mellitus (n/%)	8 (26.6)	3 (20)
Гипертоническая болезнь (n/%) Hypertension (n/%)	24 (80)	12 (80)
Ожирение (n/%) Obesity (n/%)	20 (67)	14 (78)

сле эндомиокардиальной имплантации МФКМ на ранее определенных этапах исследования (исходно, 6 мес, 1 год и 3 года).

Количественно оценивались следующие показатели: физическое функционирование (Physical Functioning — PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP); интенсивность боли (Bodily Pain — BP); общее состояние здоровья (General Health — GH); жизненная активность (Vitality — VT); социальное функционирование (Social Functioning — SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE); психическое здоровье (Mental Health — MH).

Далее, после соответствующей группировки шкал оценивались два базовых показателя — «Физический компонент здоровья» (Physical Health — PH) и «Психологический компонент здоровья» (Mental Health — MH).

Статистические результаты представлены средними значениями для продолжительных параметров или как числа/проценты для параметров категорий. В обработке полученного материала использовался ранговый множественный коэффициент корреляции — коэффициент конкордации W (concordance), оценивающий корреляционную взаимосвязь между наблюдениями в группах. Коэффициент W изменяется в диапазоне от 0 до 1. Нулевое значение соответствует отсутствию взаимосвязи между наблюдениями в группах, единица — полной функциональной взаимосвязи. Оценка изменений качества жизни с течением времени внутри групп (контрольные наблюдения: исходно, через 6 мес, через 12 мес, через 36 мес) проведена с применением критерия парных сравнений Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) и рангового дисперсионного анализ Фридмана (Friedman ANOVA). Величина $p < 0.05$ считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время проведения кардиомиопластики пациенты обеих групп не имели интраоперационных осложнений. По данным выполненного в динамике ряда эхокардиографических исследований в раннем послеоперационном периоде травматических повреждений ЛЖ зарегистрировано не было. Лабораторные показатели активности креатинкиназы, пикового уровня тропонина I оставались неизменными. Все пациенты были выписаны из стационара в течение первой недели послеоперационного периода. Нарушений ритма сердца, по результатам суточного хол-

varies from 0 to 1. A zero value corresponds to no relationship between observations in groups, one — to a complete functional relationship. The assessment of changes in quality of life over time within groups (control observations: at baseline, after 6 months, after 12 months, after 36 months) was carried out using the Wilcoxon's matched pairs rank test and Friedman's ANOVA rank variance analysis. $p < 0.05$ evaluation was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

During cardiomyoplasty, patients in both groups had no intraoperative complications. According to a number of dynamic echocardiographic test, no traumatic injuries of left ventricle (LV) were recorded in the early postoperative period. Laboratory indicators of creatine kinase activity, peak level of troponin I remained unchanged. All patients were discharged from hospital during the first week of the postoperative period. According to the results of the daily Holter monitoring conducted 1 and 3 years after the procedure, no heart rhythm disorders were recorded as well.

During the first year of the study the quantity of fatal outcomes according to complete observations (death was caused by a cardiovascular disease) was equal in both groups: 1 person each in absolute terms, that was in patients with LVEF $\geq 50\%$ — 3.3%, with LVEF of 36–49% — 5.5%. After 3 years of follow-up, this indicator was 2 (6.6%) cases in the first group and 4 (22.0%) in the second group respectively. When comparing lethality in groups by using chi-square test, statistically significant differences were revealed in groups ($p = 0.02$) (Table 3).

In the first group, over the entire follow-up period, all the quantitative parameters of quality of life showed statistically significant improvement with respect to baseline values, but the highest values for complete functional relationship (W) were for: PF (Physical Functioning), BP (Bodily Pain), RE (Role-Emotional) (Table 4).

Evaluation of changes of quality of life over time in relation to baseline data within the group showed that all the studied parameters also had statistically significant improvement with a slight decrease by the period of 3 years of observation, but did not reach baseline, thus maintaining positive dynamics (Table 5).

In the second group, also over the entire observation period all quantitative parameters of quality of life had statistically significant improvement with respect to baseline values, with the exception of RP (Role Functioning). As for the complete functional

теровского электрокардиографического мониторинга, проведенного через 1 и 3 года после процедуры, также не было зарегистрировано.

В течение первого года исследования количество летальных исходов по полным наблюдениям (смерть наступила в результате сердечно-сосудистого заболевания) было равное в обеих группах: по 1 человеку в абсолютном выражении, что составило у больных с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ — 3.3 %, с ФВ ЛЖ 36–49 % — 5.5 %. Через 3 года наблюдения данный показатель составил 2 (6.6 %) случая в первой группе и 4 (22.0 %) во второй группе соответственно. При сравнения летальности в группах на основе критерия хи-квадрат выявлены статистически значимые отличия по группам ($p = 0.02$) (табл. 3).

В первой группе на всем временном отрезке наблюдения все изучаемые количественные показатели качества жизни продемонстрировали статистически значимое улучшение по отношению к исходным значениям, но наибольшие значения по полной функциональной связи (W) имели: PF (физическое функционирование), BP (интенсивность боли), RE (эмоциональное состояние) (табл. 4).

Оценка изменений качества жизни с течением времени по отношению к исходным показателям внутри группы показала, что все изучаемые параметры также имели статистически значимое улучшение с небольшим снижением к периоду 3 лет наблюдения, но не достигли исходного уровня, таким образом сохраняя положительную динамику (табл. 5).

Во второй группе также на всем временном отрезке наблюдения все изучаемые количественные показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным значениям, за исключением показателя RP (ролевое функционирование). По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись: PF (физическое функционирование), RE (эмоциональное состояние) и SF (социальное функционирование) (табл. 6).

relationship (W), the most significant were: PF (Physical Functioning), RE (Role Emotional) and SF (Social Functioning) (Table 6).

The assessment of quality of life changes over time in relation to the baseline indicators within the group also showed a positive statistically significant dynamics of changes in almost all studied parameters, with the exception of RF (Role-Physical Functioning) indicator (Table 7).

In recent years, the development of cardiac surgery is proceeding at a rapid pace, methods of interventional cardiology are being improved. However, myocardial infarction and subsequent chronic heart failure (CHF) have both been and remain one of the main causes of mortality in most countries of the world [1–3]. In this regard, in recent scientific research, the study of the problem of providing highly specialized medical care to patients with diffuse coronary arteries' lesions and a distal bed incompetence to which, despite the advances of coronary surgery, traditional methods of invasive myocardial revascularization do not apply [4].

In our study we examined the patients with normal and moderately reduced LVEF ($\geq 50\%$ and 36–49%), who underwent endomyocardial implantation of ABMMCs in combination with modern drug therapy, which is to date the only method aimed at reducing symptoms of heart failure progression, improving quality of life and disease prognosis in CHD patients [1, 5]. The patient's quality of life (QOL) is one of the new criteria for assessing the treatment efficacy — it has become widespread in recent years in countries with a high level of medical development [9].

The QOL definition is based on the concept of health proposed by the World Health Organization: "Health is the complete physical, social and psychological well-being of a person, and not just the absence of a disease." In studies looking for an optimal treatment strategy, especially for chronic diseases,

Таблица 3. Результаты сравнения летальности по группам на основе критерия хи-квадрат (случаев / %)

Table 3. Results of comparison of lethality by groups based on chi-square test (cases / %)

Группа / Group	n	6 мес / 6 months		12 мес / 12 months		36 мес / 36 months		p
		Полн.* Compl.*	Ценз.** Cens.**	Полн. Compl.	Ценз. Cens.	Полн. Compl.	Ценз. Cens.	
ФВ ЛЖ / LVEF 36–49 %	18	1 / (5.5)	1 / (5.5)	1 / (5.5)	1 / (5.5)	4 / (22.0)	1 / (5.5)	0.02
ФВ ЛЖ / LVEF $\geq 50\%$	30	1 / (3.3)	—	1 / (3.3)	—	2 / (6.6)	—	

* Полное наблюдение. / Complete observation.

** Цензурированное наблюдение. / Censored observation.

Таблица 4. Результаты расчетов основных показателей качества жизни (баллы) по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) ($M \pm m$)**Table 4.** Results of calculations of the main indicators of quality of life (scores) according to the Friedman's ANOVA test (LVEF $\geq 50\%$) ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Исходно Baseline	6 мес 6 months	12 мес 12 months	36 мес 36 months	<i>p</i>	<i>W</i>
PF	33.17 $\pm$ 1.88	53.62 $\pm$ 3.07	55.17 $\pm$ 2.89	45.18 $\pm$ 2.80	0.0000037	0.54
RP	6.67 $\pm$ 2.92	30.17 $\pm$ 6.13	39.66 $\pm$ 6.27	35.71 $\pm$ 8.18	0.00036	0.22
BP	41.10 $\pm$ 2.22	67.10 $\pm$ 2.49	65.69 $\pm$ 2.97	52.61 $\pm$ 4.09	0.0000016	0.53
GH	41.07 $\pm$ 2.10	49.34 $\pm$ 2.31	48.07 $\pm$ 2.10	50.25 $\pm$ 2.75	0.014	0.12
VT	50.33 $\pm$ 2.30	68.97 $\pm$ 2.05	65.86 $\pm$ 2.14	56.64 $\pm$ 4.06	0.0000032	0.46
SF	59.07 $\pm$ 2.51	87.28 $\pm$ 2.48	86.86 $\pm$ 2.53	77.64 $\pm$ 3.57	0.0000098	0.48
RE	35.20 $\pm$ 1.53	69.52 $\pm$ 1.96	69.59 $\pm$ 3.06	51.89 $\pm$ 3.59	0.0000011	0.72
MH	59.73 $\pm$ 2.21	72.93 $\pm$ 1.81	69.93 $\pm$ 1.88	70.00 $\pm$ 2.35	0.00007	0.26

Таблица 5. Изменения основных показателей качества жизни по критерию Вилкоксона (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$)**Table 5.** Changes in the main quality of life indicators according to the Wilcoxon's matched pairs rank test (LVEF $\geq 50\%$)

Показатель Indicator	Исходно и 6 мес Baseline and 6 months	Исходно и 12 мес Baseline and 12 months	Исходно и 36 мес Baseline and 36 months
PF	0.000006	0.000007	0.00042
RP	0.0021	0.00032	0.0037
BP	0.000008	0.000006	0.018
GH	0.0033	0.018	0.0025
VT	0.000008	0.000077	0.06
SF	0.000007	0.000008	0.00015
RE	0.000003	0.000008	0.00098
MH	0.000011	0.00096	0.0023

Таблица 6. Результаты расчетов основных показателей качества жизни по критерию Фридмана (ФВ ЛЖ 36–49 %) ($M \pm m$)**Table 6.** Calculation results of the main quality of life indicators according to the Friedman's ANOVA test (LVEF 36–49%) ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Исходно Baseline	6 мес / 6 months	12 мес / 12 months	36 мес / 36 months	<i>p</i>	<i>W</i>
PF	31.67 $\pm$ 3.05	53.44 $\pm$ 3.25	51.56 $\pm$ 2.80	52.31 $\pm$ 2.87	0.00023	0.5
RP	5.56 $\pm$ 3.23	20.31 $\pm$ 6.54	15.63 $\pm$ 5.98	17.31 $\pm$ 10.36	0.37	0.08
BP	39.33 $\pm$ 2.53	65.56 $\pm$ 3.92	68.44 $\pm$ 4.07	55.77 $\pm$ 5.66	0.0032	0.35
GH	39.17 $\pm$ 3.99	48.63 $\pm$ 4.55	50.00 $\pm$ 2.40	48.77 $\pm$ 4.63	0.041	0.21
VT	47.78 $\pm$ 3.73	63.56 $\pm$ 3.23	60.31 $\pm$ 2.64	60.38 $\pm$ 3.86	0.002	0.38
SF	59.00 $\pm$ 3.30	86.31 $\pm$ 2.99	80.94 $\pm$ 2.54	73.00 $\pm$ 4.61	0.00067	0.44
RE	36.67 $\pm$ 2.52	72.38 $\pm$ 3.43	66.00 $\pm$ 0.00	53.38 $\pm$ 6.00	0.00004	0.59
MH	63.56 $\pm$ 2.46	73.50 $\pm$ 2.94	72.88 $\pm$ 2.64	68.00 $\pm$ 2.86	0.012	0.28

Оценка изменений качества жизни с течением времени по отношению к исходным показателям внутри группы также показала положительную статистически значимую динамику изменений практически по всем изучаемым параметрам, за исключением показателя RP (ролевое функционирование) (табл. 7).

В последние годы развитие кардиохирургии идет быстрыми темпами, совершенствуются методы интервенционной кардиологии. Однако инфаркт миокарда и последующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как были, так и остаются одной из главных причин летальности в большинстве стран мира [1–3]. В связи с этим в научных исследованиях последнего времени на первый план выходит изучение проблемы оказания высокоспециализированной медицинской помощи больным с диффузным поражением коронарных артерий и несостоятельным дистальным руслом, которым, несмотря на достижения в области коронарной хирургии, не применимы традиционные методы прямой реваскуляризации миокарда [4].

В нашем исследовании были изучены больные с нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$ и $36–49\%$), в лечении которых использовалось эндомиокардиальное введение МФКМ в сочетании с современной медикаментозной терапией, являющейся на сегодняшний день единственным методом, направленным на уменьшение симптомов прогрессирования сердечной недостаточности, улучшение качества жизни и прогноза заболевания у пациентов с ИБС [1, 5]. Качество жизни (КЖ) больного — один из новых критериев оценки эффективности лечения, получивший в последние годы широкое распространение в странах с высоким уровнем развития медицины [9].

QOL is widely used as a reliable indicator in evaluating therapy outcomes. Even in cases where radical treatments are used and the disease can be eliminated, an important outcome of treatment is the patients' own assessment of the comfort of their condition which can vary over a wide range depending on the side effects of the intervention. In this regard, QOL takes on the importance of one of the main criteria for successful treatment. The studies [10, 11] carried out also in CHD patients after endomyocardial implantation of mononuclear cells with a follow-up of up to 12 months showed an improvement in QOL as determined by the Seattle Angina Questionnaire.

Our study uses the SF-36 Health Survey. In the group of patients with LVEF 50% or more over time, all the parameters had a statistically significant improvement in regard to the baseline, but the largest values for complete functional relationship (*W*) were in PF, BP, RE. In the group of patients with LVEF 36–49%, almost all parameters had positive statistically significant changes, with the exception of RP. By complete functional relationship (*W*), the most significant were PF, RE and SF.

CONCLUSION

In CHD patients with normal and moderately reduced LVEF ($\geq 50\%$ and $36–49\%$), over time all the parameters of quality of life had a statistically significant improvement in relation to the baseline data. Their positive dynamics persisted throughout the 36-month follow-up regardless of the initial LVEF values.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 7. Изменения показателей качества жизни по критерию Вилкоксона (ФВ ЛЖ $36–49\%$)

Table 7. Changes in quality of life indicators according to the Wilcoxon's matched pairs rank test (LVEF $36–49\%$)

Показатель Indicator	Исходно и 6 мес Baseline and 6 months	Исходно и 12 мес Baseline and 12 months	Исходно и 36 мес Baseline and 36 months
PF	0.0008	0.00098	0.0057
RP	0.042	0.1	0.6
BP	0.0012	0.00077	0.036
GH	0.028	0.013	0.032
VT	0.0017	0.00098	0.013
SF	0.00043	0.001	0.015
RE	0.00065	0.00098	0.075
MH	0.0037	0.0049	0.12

Определение КЖ основано на понятии здоровья, предложенном Всемирной организацией здравоохранения: «Здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания». В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, особенно хронических заболеваний, КЖ широко применяется как надежный индикатор при оценке результатов терапии. Даже в случаях, когда используются радикальные методы лечения и болезнь удается устранить, важным итогом лечения является собственная оценка больным комфортности своего состояния, которая может изменяться в широком диапазоне в зависимости от побочных эффектов вмешательства. В этой связи КЖ приобретает значение одного из основных критериев успешного лечения. В исследованиях [10, 11], проведенных также у пациентов с ИБС после эндомиокардиального введения мононуклеарных клеток со сроком наблюдения до 12 мес, отмечено улучшение качества жизни, определенное с помощью Сизтлского опросника по стенокардии.

В проведенном нами исследовании использован опросник качества жизни SF-36. В группе

больных с ФВ ЛЖ 50 % и более со временем все изучаемые показатели имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным, но наибольшие значения по полной функциональной связи (W) были у PF, BP, RE. В группе больных с ФВ ЛЖ 36–49 % практически все показатели имели положительные статистически значимые изменения, за исключением RP. По полной функциональной связи (W) наиболее значимыми являлись PF, RE и SF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ИБС с нормальной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (≥ 50 % и 36–49 %) со временем все изучаемые показатели качества жизни имели статистически значимое улучшение по отношению к исходным данным. Их положительная динамика сохранялась на протяжении всего 36-месячного периода наблюдения независимо от исходной ФВ ЛЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Влияние полиморфизма гена каспазы 8 на риск развития и течение хронической сердечной недостаточности // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. Т. 17, № 4. С. 45–49.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (исследование Эпоха, госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12, № 2. С. 63–68.
4. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Микрохирургия коронарных артерий. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 144 с.
5. Конопляников М.А., Кальсин В.А., Аверьянов А.В. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы // Клини. практика. 2012. Т. 3, № 3. С. 63–77.
6. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А. и др. Трехлетние результаты эндокардиальной имплантации аутологических клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца с нормальной фракцией выброса левого желудочка // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. Т. 19, № 1. С. 59–65.
7. Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Покушалов Е.А. и др. Трансендокардиальная клеточная кардиомиопластика у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клин. медицина. 2011. Т. 9, № 3. С. 77–83.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N. et al. (2010). *Chronic Heart Failure*. Moscow: GEOTAR-Media, 336 p. In Russ.
2. Berezikova E.N., Pustovetova M.G., Shilov S.N. et al. (2013). Effect of caspase 8 gene polymorphism on the risk for developing and course of chronic heart failure. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 17 (4), 45–49. In Russ
3. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. (2011). The true prevalence of chronic heart failure in the European Part of the Russian Federation (Epoch Study, hospital stage). *Heart Failure*, 12 (2), 63–68. In Russ.
4. Akchurin R.S., Shiryaev A.A. (2012). *Microsurgery of Coronary Arteries*. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 144 p. In Russ.
5. Konoplyannikov M.A., Kalsin V.A., Averyanov A.V. (2012). Stem cells for the therapy of ischemic heart disease: advances and prospects. *Clinical Practice*, 3 (11), 63–77.
6. Kliever E.N., Cherniavsky A.M., Pokushalov Ye.A. et al. (2015). 3-year outcomes of endocardial implantation of autologous bone marrow cells in CAD patients with normal ejection fraction value. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*, 19 (1), 59–65.
7. Kliever E.N., Cherniavsky A.M., Pokushalov Ye.A. et al. (2011). Result of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with coronary heart disease. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 9 (3), 77–83.

8. Киргизова М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Отдаленные клинические результаты трансплантации аутологичных CD133+ клеток костного мозга больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Рос. кардиол. журн. 2016. № 3. С. 80–86.
9. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // Науч.-практ. ревматология. 2008. № 1. С. 36–48.
10. Fuchs S., Kornowski R., Weisz G. et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97 (6). P. 823–829. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.132
11. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina // Cardiology. 2010. Vol. 117 (2). P. 140–147. doi: 10.1159/000320217
8. Kirgizova M.A., Ryabov V.V., Suslova T.E. et al. (2016). Long-term clinical results of autologous CD133+ bone marrow cells transplantation in ST elevation myocardial infarction patient. *Russian Journal of Cardiology*, 3, 80–86. In Russ.
9. Amirdjanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. (2008). SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Rheumatology Science and Practice*, 1, 36–48.
10. Fuchs S., Kornowski R., Weisz G. et al. (2006). Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 97 (6), 823–829. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.132
11. Wang S., Cui J., Peng W., Lu M. (2010). Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology*, 117 (2), 140–147. doi: 10.1159/000320217.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кливер Елена Николаевна — д-р мед. наук, врач-кардиолог Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Чернявский Александр Михайлович — д-р мед. наук, профессор, и.о. директора, руководитель Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Кливер Евгений Эдуардович — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск).

Образец цитирования: Кливер Е.Н., Чернявский А.М., Кливер Е.Э. Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с нормальной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка до и после эндомиокардиальной клеточной кардиомиопластики // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 74–83.

ABOUT THE AUTHORS

Kliver Elena Nikolayevna — Dr. Sci. (Med.), Cardiologist, Center for Aorta and Coronary Arteries Cardiac Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Cherniavsky Aleksandr Mikhailovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Center for Aorta and Coronary Arteries Cardiac Surgery, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Kliver Evgeniy Eduardovich — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk).

Citation example: Kliver E.N., Cherniavsky A.M., Kliver E.E. (2020). Quality of life of CHD patients with normal and moderately lowered left ventricular ejection fraction before and after endomyocardial cellular cardiomyoplasty. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 74–83.

Изменения структурной организации фибробластов десен больных хроническим гингивитом после воздействия постоянного электрического тока

Самойлов К.О.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Changes in the structure of gingival fibroblasts of patients with chronic gingivitis after a direct electric current stimulation

Samoilov K.O.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Ц е л ь . Изучить изменения, развивающиеся в фибробластах десен больных простым маргинальным хроническим гингивитом (ХГ) после комплексной терапии, включавшей анод-гальванизацию десен.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено изучение с помощью методов световой и электронной микроскопии, морфометрии образцов тканей десен 39 чел. (10 — с интактными деснами; 10 — больные ХГ до лечения; 19 — больные ХГ после комплексного лечения, включавшего, кроме профессионального снятия зубных отложений, обучение методике гигиенического ухода за полостью рта, контроль за уровнем гигиены полости рта и 3-кратное проведение анод-гальванизации десен по 5 мин, позволяющей в кратчайшие сроки купировать отечность и кровоточивость десен).

Р е з у л ь т а т ы . В фибробластах десен больных хроническим гингивитом после проведенного лечения, включавшего анод-гальванизацию, были выявлены структурные признаки снижения синтетической активности клеток. В межклеточном веществе слоя соединительной ткани десен обнаружено увеличение объемной плотности коллагеновых волокон, вероятно как следствие дегидратации тканей десны под воздействием постоянного электрического тока.

З а к л ю ч е н и е . Выявленные структурные изменения могут оказывать влияние на процессы репарации в пародонте.

Ключевые слова: пародонт, десна, гингивит, фибробласт, коллагеновые волокна, анод-гальванизация.

ABSTRACT

A i m . To investigate structural changes developing in gingival fibroblasts of marginal chronic gingivitis (CG) patients after comprehensive therapy including anode galvanic stimulation of the gums.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A study was conducted using the methods of light and electron microscopy, morphometry of gingival tissue samples of 39 individuals (10 patients with intact gums, 10 patients with CG before treatment, and 19 patients with CG after treatment including, in addition to professional removal of dental calculus, training in oral hygiene techniques, monitoring the level of oral hygiene and 3-fold gingival anode galvanic stimulation for 5 min which allows to stop swelling and bleeding of gums as soon as possible).

R e s u l t s . In the gingival fibroblasts of patients with chronic gingivitis after treatment, which included anode-galvanization, structural signs of a decrease in the synthetic activity of cells were detected. An increase in the volume density of collagen fibers was found in the extracellular matrix of the gingival connective tissue layer, probably due to the dehydration of the gum tissue under effect of direct electric current.

C o n c l u s i o n . The identified structural changes may affect the repair processes in the periodontium.

Key words: periodontium, gingiva, gingivitis, fibroblast, collagen fibers, anode-galvanization, direct current stimulation.

Поступила 15.02.2020
Принята 12.03.2020

*Автор, ответственный за переписку
Самойлов Константин Олегович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: konstantin.samoilov@inbox.ru

Received 15.02.2020
Accepted 12.03.2020

*Corresponding author
Samoilov Konstantin Olegovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: konstantin.samoilov@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

В комплексную терапию больных с воспалительной патологией пародонта (гингивит, пародонтит) рекомендовано включение физиотерапевтических методов лечения (электрофорез лекарственных веществ, анод-гальванизация) [1], в процессе которых ткани пародонта подвергаются воздействию постоянного электрического тока. Однако структурные изменения, развивающиеся в соединительнотканых структурах тканей десны после воздействия постоянного электрического тока, которые во многом определяют процесс реабилитации пораженных тканей пародонта, изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структурных изменений, развивающихся в фибробластах десен больных хроническим гингивитом под воздействием постоянного электрического тока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 39 добровольцев обоего пола в возрасте от 18 до 30 лет. У всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие на участие в исследовании. Проведенное исследование находится в полном соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридическом и этическом применении медико-биологических исследований у человека. Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 состояла из 10 чел. с интактным пародонтом, группа 2 — 10 пациентов с простым маргинальным хроническим гингивитом (ХГ) до лечения и группа 3 — 19 пациентов с простым маргинальным хроническим гингивитом после комплексного лечения, включавшего, кроме профессионального снятия зубных отложений, обучение методике гигиенического ухода за полостью рта, контроль за уровнем гигиены полости рта и 3-кратное проведение анод-гальванизации десен по 5 мин.

У каждого пациента под аппликационной анестезией 10% Sol. Lidocaini с помощью стоматологического инструментария брали ткани десны из межзубных сосочков фронтальной группы зубов объемом 1–1.5 мм³ в процессе механической очистки зубов от твердых зубных отложений. Эта процедура практически безвредна для пациента, при этом десна полностью восстанавливается в течение нескольких дней.

Образцы тканей фиксировали в 1% растворе OsO₄ на фосфатном буфере (pH 7.3), дегидратировали в серии спиртов возрастающей концентрации

INTRODUCTION

Physiotherapeutic methods (electrophoresis of medicinal substances, anode galvanic stimulation) [1], during which periodontal tissues are exposed to direct electric current, are recommended to include in the comprehensive therapy of patients with inflammatory periodontal pathology (gingivitis, periodontitis). However, the structural changes that develop in the connective tissue structures of the gum after direct current stimulation, which largely determines the rehabilitation of the affected periodontal tissues, have not been sufficiently studied yet.

AIM OF THE RESEARCH

To investigate the structural changes that develop in gingival fibroblasts in patients with chronic gingivitis (CG) under the influence of direct electric current.

MATERIALS AND METHODS

39 individuals (volunteers) male and female aged 18 to 30 years participated in the study. Informed consent to participate in the study was signed by all patients enrolled in the research. The conducted study is in full compliance with international and Russian legislation on the legal and ethical application of medical and biological research in humans. All patients studied were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 10 individuals with intact periodontium, group 2 — 10 patients with simple marginal chronic gingivitis before a treatment, and group 3 — 19 patients with simple marginal chronic gingivitis after the comprehensive treatment which included, in addition to dental plaque removal, training in oral hygiene technique and monitoring of the level of oral hygiene, as well as 3-fold anode galvanic stimulation of gums for 5 min.

Each patient was taken gingival samples from the interdental papillae of the frontal group of teeth with a volume of 1–1.5 mm³ during the mechanical cleaning of teeth from hard dental deposits under the application anaesthesia with lidocaine solution (10%). The procedure was almost harmless to the patient, while the gums were completely restored within a few days.

Tissue samples were fixed in a 1% solution of OsO₄ in phosphate buffer (pH 7.3), dehydrated in a series of alcohols of increasing concentration and embedded in Epon. From 5 blocks of gum tissue samples taken from each patient, semi-thin sections were obtained which were stained with toluidine blue at a temperature of 40°C and used to study the connective tissue layer of the gums.

Ultra-thin sections were obtained on the LKB-8800 ultramicrotome and contrasted with saturated

и заключали в эпон. Из 5 блоков тканей десны, взятой от каждого пациента, получали полутонкие срезы, которые окрашивали толудиновым синим при температуре 40 °С и использовали для исследования слоя соединительной ткани десен.

На ультрамикротоме LKB-8800 получали ультратонкие срезы, которые контрастировали насыщенными водными растворами уранилацетата и цитрата свинца, затем покрывали слоем углерода в вакуумном испарителе и изучали в электронном микроскопе JEM 100S (ASID) SEGZ.

Для целей морфометрии при аппаратном увеличении 2800 раз фотографировали фибробласты десны (рис. 1). Морфометрию параметров фибробластов десен проводили с помощью открытых и закрытых тестовых систем из квадратов при конечных увеличениях 14 000 и 44 800.

Вероятность достоверности различий сравниваемых средних $M \pm m$ (M — средняя величина, m — ошибка репрезентативности) определяли, сопоставляя значения критерия достоверности со стандартными значениями критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании ультраструктуры фибробластов десен больных хроническим гингивитом после проведенного лечения было обнаружено, что поверхностная плотность ядер клеток была такой же, как и в клетках больных гингивитом до лечения, но при этом на 14 % уступала величине аналогичного показателя в здоровых клетках (табл. 1). В то же время объемная плотность ядер фибробластов десен больных после лечения возрастала на 10 % по сравнению с величиной аналогичного показателя у больных до лечения, достигая уровня, определяемого в здоровых клетках (см. табл. 1). При этом величина объемной плотности цитоплазмы клеток больных после лечения не изменялась (см. табл. 1). Количество прикрепленных рибосом в фибробластах больных после проведенного лечения уменьшилось и было в 2 раза меньше, чем у больных до лечения, и на 35 % меньше, чем в клетках здоровых десен (см. табл. 1). Количество же свободных рибосом оставалось таким же, как и в клетках больных до лечения, и было на 30 % меньше, чем в фибробластах здоровых десен. Объемная плотность гранулярного эндоплазматического ретикулаума (ГЭР) фибробластов больных после лечения была в 2 раза больше, чем в клетках здоровых десен, и на 41 % превосходила величину аналогичного показателя у больных до лечения (см. табл. 1). Объемная плотность комплекса Гольджи в клетках больных

aqueous solutions of uranyl acetate and lead citrate, then coated with a layer of carbon in a vacuum evaporator, and examined with a JEM 100S electron microscope.

For the purpose of morphometry, gingival fibroblasts were photographed with magnification of 2800 (Fig. 1). The morphometric analysis of gingival fibroblasts was performed using open and closed square test systems at final magnifications of 14 000 and 44 800.

The probability of differences' significance in compared average values $M \pm m$ (M — average value, m — representativeness error) was determined, by comparing the values of the reliability criterion with the standard values of the Student's t -test. The differences were considered significant at $p \geq 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

When studying the ultrastructure of gingival fibroblasts in patients with chronic gingivitis after the treatment, it was found that the surface density of cellular nuclei was the same as that of the cells of patients with gingivitis before treatment, while it was 14% lower than the same indicator in healthy cells (Table 1). At the same time, the volume density of the gingival fibroblasts nuclei after treatment increased by 10% compared with the same indicator in patients before treatment and reached the volume density of healthy cells (see Table 1). Besides, the volume density of the cellular cytoplasm in the patients after treatment did not change (see Table 1). The number of attached ribosomes in fibroblasts of patients after treatment was reduced and was 2 times less than in patients before treatment, and 35% less than in cells of healthy gums (see Table 1). While the number of free ribosomes remained the same, as in the cells of the patients before treatment, and was 30% less than in the fibroblasts of healthy gums.

The volume density of the granular endoplasmic reticulum (GER) of fibroblasts in patients after treatment was 2 times higher than in cells of healthy gums and was 41% greater than the value of the same indicator in patients before treatment (see Table 1). The volume density of the Golgi complex in the cells of patients with gingivitis after treatment did not change (see Table 1). At the same time, the volume density of microfibrils in cytoplasm of fibroblasts in patients after treatment decreased by 16% compared with the same indicator in the cells of patients before treatment and was 2 times less than in cells of healthy gums (see Table 1). In fibroblasts of patients with gingivitis after treatment, the surface density of mitochondria and their cristae increased by 22% and 40% respec-

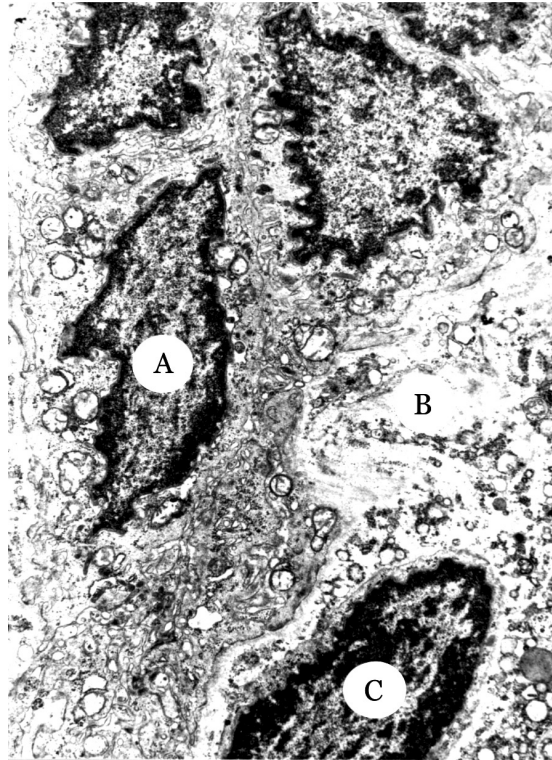


Рис. 1. Эпителиальный (А), соединительнотканый (В) слои и фибробласт (С) десны больного хроническим гингивитом после лечения, включавшего анод-гальванизацию. Увеличение 500

Fig. 1. Epithelial (A), connective tissue (B) layers and fibroblast (C) of the gum in a patient with chronic gingivitis after treatment including anode galvanic stimulation. Magnification 500

гингивитом после лечения не изменялась (см. табл. 1), тогда как объемная плотность микрофибрилл в цитоплазме фибробластов больных после лечения уменьшилась на 16 % по сравнению с аналогичным показателем в клетках больных до лечения и была в 2 раза меньше, чем в клетках здоровых десен (см. табл. 1). В фибробластах десен больных гингивитом после лечения возрастала величина поверхностных плотностей митохондрий и их крист на 22 и 40 % соответственно по сравнению с этими показателями в клетках здоровых десен (см. табл. 1). Также увеличивалась объемная плотность митохондрий, которая была на 30 % больше, чем у больных гингивитом до лечения, а численная плотность митохондрий, напротив, уменьшалась и была на 32 % меньше, чем в клетках здоровых тканей (см. табл. 1).

Параллельно происходило значительное увеличение объемной плотности коллагеновых волокон в межклеточных пространствах соединительнотканного слоя десен больных гингивитом после воздействия постоянного электрического тока. Этот показатель превосходил на 55 % уровень в здоровых деснах и был больше в 2.5 раза по сравнению с группой больных гингивитом до лечения (см. табл. 1).

tively compared with these indicators in cells of healthy gums (see Table 1). The volume density of mitochondria also increased and was 30% higher than in patients with gingivitis before treatment, and the numerical density of mitochondria decreased and was 32% less than in cells of healthy tissues (see Table 1).

In parallel, there was a significant increase in the volume density of collagen fibers in the intercellular matrix of the gingival connective tissue layer in patients after a direct current stimulation. This indicator was 55% higher than in healthy gums, and was 2.5 times greater than in the group of patients with gingivitis before treatment (see Table 1).

In fibroblasts actively secreting collagen, there are typical ultrastructural signs of this process — folding of the nuclei and an increase in the number of microfibrils in the cytoplasm [2]. In gingival fibroblasts of patients after treatment, the microfibril volume density in the cytoplasm decreased compared with the density of chronically inflamed gingival cells before treatment and was significantly less than in healthy gums (see Table 1). Also, there was an increase in the volume density of fibroblast nuclei compared with the patients before treatment while their surface density remained un-

Таблица 1. Результаты морфометрии фибробластов десен ($M \pm m$)**Table 1.** Results of gingival fibroblasts' morphometry ($M \pm m$)

Исследованные структуры и морфометрические параметры Structures and morphometric parameters	1-я группа (интактный пародонт) 1 st group (intact periodontium)	2-я группа (больные ХГ до лечения) 2 nd group (gingivitis before treatment)	3-я группа (больные ХГ после анод-гальванизации) 3 rd group (gingivitis after anode galvanic)
Ядра / Nuclei:			
S_v	0.14 + 0.005	0.11 + 0.008*	0.12 + 0.008*
V_v	7.0 + 0.3	6.7 + 0.1	7.4 + 0.11*
Ядрышки / Nucleoli (V_v)	0.28 + 0.04	0.25 + 0.06	0.19 + 0.08
Цитоплазма / Cytoplasm (V_v)	7.0 + 0.3	7.1 + 0.5	7.3 + 0.9
Рибосомы / Ribosomes (N_v):			
свободные / free	41.7 + 3.1	28.5 + 2.5*	28.9 + 3.7*
прикрепленные / attached	78.1 + 4.02	101.8 + 7.9*	50.2 + 6.6**
ГЭР / GER:			
V_v	22.0 + 1.3	32.6 + 1.9*	46.3 + 4.7**
S_v	3.6 + 0.15	4.9 + 0.3*	4.05 + 0.3*
Митохондрии / Mitochondria:			
N_v	0.063 + 0.006	0.067 + 0.014	0.043 + 0.008*
V_v	10.1 + 0.7	9.2 + 1.0	12.0 + 1.1*
Мембрана митохондрий / Mitochondrial membrane (S_v):			
наружная / outer	0.76 + 0.035	0.81 + 0.044	0.93 + 0.07*
внутренняя / inner	1.21 + 0.06	1.52 + 0.11*	1.70 + 0.5*
Комплекс Гольджи / Golgi complex (V_v)	1.8 + 0.2	2.1 + 0.3	1.70 + 0.5
Микрофибриллы / Microfibrils (V_v)	61.2 + 1.5	36.9 + 1.1*	30.9 + 1.5**
Коллагеновые волокна / Collagen fibers (V_v)	29.3 + 2.6	16.0 + 2.8*	45.7 + 5.5**

Примечания: S_v — поверхностная плотность структур в объеме, $\mu\text{км}^0/\mu\text{км}$; V_v — объемная плотность структур в объеме, %; N_v — численная плотность структур в объеме, $\mu\text{км}^0/\mu\text{км}^3$; ГЭР — гранулярный эндоплазматический ретикулум.

* Достоверное различие между величинами соответствующих параметров в 1-й группе.

* Достоверное различие между величинами соответствующих параметров во 2-й группе.

Notes: S_v — surface density of structures in volume, $\mu\text{m}^0/\mu\text{m}$; V_v — volume density of structures in volume, %; N_v — numerical density of structure in volume, $\mu\text{m}^0/\mu\text{m}^3$; GER — granular endoplasmic reticulum.

* Significant difference between the values of the corresponding parameters in the 1st group.

* Significant difference between the values of the corresponding parameters in the 2nd group.

В фибробластах, активно секретирующих коллаген, имеются типичные ультраструктурные признаки этого процесса — складчатость ядер и увеличение количества микрофибрилл в цитоплазме [2]. В фибробластах десен больных после проведенного лечения объемная плотность микрофибрилл в цитоплазме снизилась по сравнению с уровнем, определяемым в клетках хронически воспаленных десен до лечения, и была существенно меньше, чем в клетках здоровых десен (см. табл. 1). Также происходило увеличение объемной плотности ядер фибробластов по сравнению с аналогичным показателем у больных до лечения, при неизменной величине их поверхностной плотности (см. табл. 1), что свидетельствует об увеличении размеров ядер фибробластов и их более округлой форме. Следовательно, вышеуказанные структурные изменения фибробластов больных после лечения позволяют сде-

changed (see Table 1). This fact indicates an increase in the size of the fibroblasts' nuclei and their more rounded shape. Consequently, the above structural changes in fibroblasts of patients after treatment allow us to make an assumption that the secretory activity of these cells is reduced compared with that of gingival fibroblasts in patients before treatment.

This assumption is confirmed by a decrease in the number of attached fibroblast ribosomes after therapy (see Table 1) which are used for the synthesis of substances for "export" [3, 4]. The number of free ribosomes, on which the synthesis of elements inside cellular structures takes place [3, 4], remained unchanged compared with the level in patients before treatment, but at the same time, it was significantly less than in cells of healthy gums (see Table 1). The reduced level of free ribosomes of fibroblasts in patients after treatment probably caused the low count

лать предположение о снижении уровня секреторной активности этих клеток по сравнению с таковой фибробластов десен больных до лечения.

Это предположение подтверждается имеющим место уменьшением количества прикрепленных рибосом в фибробластах десен больных после проведенной терапии (см. табл. 1), на которых осуществляется синтез веществ на «экспорт» [3, 4]. Количество свободных рибосом, на которых происходит синтез элементов внутриклеточных структур [3, 4], оставался неизменным по сравнению с уровнем у больных до лечения, но при этом оно было существенно меньше, чем в клетках здоровых десен (см. табл. 1). Пониженное содержание свободных рибосом в фибробластах больных после лечения, вероятно, обуславливало и низкое содержание микрофибрилл в цитоплазме этих клеток, а незначительное уменьшение их количества по сравнению с клетками больных до лечения (на 16 %), возможно, связано с изменившимся уровнем секреции этих клеток (см. табл. 1).

В фибробластах больных после лечения величина поверхностной плотности ГЭР снизилась по сравнению с уровнем в клетках больных до лечения, в то же время объемная плотность ГЭР этих клеток возрастала (см. табл. 1). Известно, что увеличение объемной и поверхностных плотностей ГЭР свидетельствует о повышении секреторной активности фибробластов [5]. В то же время показано, что синтез белка в фибробластах может более активно протекать в узких цистернах ГЭР [6]. А также есть данные о том, что расширение канальцев ГЭР в фибробластах является в одних случаях результатом ускорения синтеза коллагена, а в других — замедления [7]. Эти же авторы, обсуждая возможные пути секреции из фибробластов, указывают на значительную роль в этом процессе комплекса Гольджи. В фибробластах десен больных после лечения объемная плотность комплекса Гольджи не отличалась от таковой в клетках больных гингивитом до лечения (см. табл. 1). Следовательно, все вышеуказанные структурные изменения в фибробластах десен больных гингивитом после лечения позволяют сделать предположение о том, что в этих клетках произошло снижение синтетической активности, что, вероятно, обусловлено воздействием постоянного электрического тока.

Структурные изменения, происходящие в митохондриях фибробластов больных после лечения, а именно возрастание их объемной и поверхностной плотностей при уменьшении их численной плотности (см. табл. 1), вероятно, яв-

of microfibrils in cytoplasm of these cells, whereas a slight decrease in their number compared to cells with those of patients before treatment (by 16%) was possibly due to the changed level of secretion of these cells (see Table 1).

In fibroblasts of patients after treatment, the surface density of GER decreased compared with the level in the cells of patients before treatment, at the same time, the GER volume density of these cells increased (see Table 1). It is known that an increase in the volume and surface densities of GER indicates an increase in the secretory activity of fibroblasts [5]. At the same time, it is known that protein synthesis in fibroblasts can proceed more actively in narrow cisternae of GER [6]. And also there is evidence that expansion of the GER tubuli in fibroblasts is in some cases the result of accelerated collagen synthesis, while in others — slowing down [7]. Discussing possible fibroblasts' secretion pathways, the same researchers indicate a significant role in this process of the Golgi complex. In gingival fibroblasts of patients after treatment, the volume density of Golgi complex did not differ from that in cells of patients with gingivitis before treatment (see Table 1). Consequently, all of the above structural changes in fibroblasts of gingivitis patients after treatment suggest that a decrease in synthetic activity occurred in these cells, which is probably due to the effect of direct current stimulation.

Structural changes occurring in mitochondria of fibroblasts in patients after treatment, namely, an increase in their volume and surface densities with a decrease in their numerical density (see Table 1), are probably signs of an increase in the size of mitochondria due to their swelling. This assumption is also supported by the fact that an increase in the size of mitochondria does not result in an increase in surface density of mitochondrial inner membrane, i.e. their cristae. This suggests that there is a decrease in the functional activity of mitochondria in fibroblasts of patients after treatment [8], and this is probably the reason for the observed decrease in secretory activity of cells because synthesis and secretion processes in cells are energy-dependent [3, 4].

It is known that gingival fibroblasts along with periodontal ligament fibroblasts, osteoblasts and gingival epithelial cells are resident cells that participate in innate immunity [9, 10]. Gingival fibroblasts produce TNF- α , IL-6, IL-8 and other effector molecules which are important regulators of the inflammatory process and bone metabolism [11–14]. Their number increases with the development of an in-

ляются признаками увеличения размеров митохондрий вследствие их набухания. В пользу этого предположения свидетельствует и то, что возрастание размеров митохондрий не приводит к увеличению поверхностной плотности внутренней мембраны митохондрий, т. е. их крист. Это позволяет предположить, что происходит снижение функциональной активности митохондрий в фибробластах больных после лечения [8], и именно это, вероятно, обуславливает и наблюдаемое снижение секреторной активности клеток, так как процессы синтеза и секреции в клетках энергозависимы [3, 4].

Известно, что десневые фибробласты наряду с фибробластами периодонтальной связки, остеобластами и эпителиоцитами десны являются резидентными клетками, поддерживающими врожденный иммунитет [9, 10]. Десневые фибробласты продуцируют TNF- α , IL-6, IL-8 и другие эффекторные молекулы. Эти молекулы — важные регуляторы воспалительного процесса и процесса метаболизма кости [11–14], количество которых возрастает при развитии воспалительного процесса в пародонте [15]. Вероятно, изменения этой функции клеток до и после лечения могут частично обуславливать наблюдаемые структурные признаки усиления внешнесекреторной активности фибробластов десны больных гингивитом до лечения — увеличение величин численной плотности прикрепленных рибосом, объемной и поверхностной плотности ГЭР, а также наблюдаемое снижение секреторной активности фибробластов десен больных гингивитом после проведенной терапии (см. табл. 1).

В то же время у больных хроническим гингивитом проведенное лечение с применением анод-гальванизации приводило к значительному увеличению объемной плотности коллагеновых структур в межклеточных пространствах (см. табл. 1, рис. 1). Эти изменения, вероятно, в первую очередь обусловлены значительной дегидратацией тканей десны под анодом [16]. При этом дегидратация происходит в межклеточных пространствах эпителия десен, как было отмечено выше, и соединительнотканного слоя десен, что, вероятно, может приводить к уменьшению объема межклеточных пространств. Это, в свою очередь, является причиной значительного роста величины объемной плотности коллагеновых структур. Объем последних, вероятно, не изменялся вследствие дегидратирующего воздействия постоянного электрического тока.

inflammation in periodontium [15]. Probably, changes in this cell function before and after treatment may partly cause the observed structural signs of increased exocrine activity of gingival fibroblasts in patients with gingivitis before treatment — an increase in the numbers of attached ribosomes, volume and surface densities of GER (see Table 1), and the observed decrease in secretory activity of gingival fibroblasts in patients with gingivitis after therapy (see Table 1).

At the same time, in patients with chronic gingivitis, the treatment with anode-galvanization led to a significant increase in the volume density of collagen fibers in the intercellular spaces (see Table 1, Fig. 1). Probably these changes are primarily due to the significant dehydration of gum tissue under the anode [16]. At the same time, dehydration of extracellular spaces of gums' epithelium, as noted above, takes place, as well as of gingival connective tissue layer. This can possibly result in a decrease of intercellular spaces' volume, which in turn is the cause of a significant increase in collagen's volume density. The volume of the latter probably did not change due to the dehydrating effect of direct electric current.

In addition, it should be taken into account that in patients after treatment the probable decrease in synthetic activity of gingival fibroblasts which intensely synthesized and secreted collagenase at the stage of active chronic gingivitis is the result of therapy [17]. Advanced oral hygiene and antiseptic treatment of gingival sulcus in patients ultimately resulted in a significant reduction in the number of microorganisms in the gingival sulcus and, consequently, to a decrease in the amount of bacterial collagenase in the gingival fluid and gingival tissues [18]. In this regard, it can be assumed that, owing to conducted treatment, the observed increase in the volume density of collagen fibers is partly due to a decrease of collagenase's damaging effects on collagen fibers of both bacterial and fibroblastic origin.

CONCLUSION

The effect of direct current therapy on chronically inflamed gums without joint pathogenetic medicinal effect (anode-galvanization) can contribute to a significant increase in the volume of collagen structures of gingival connective tissue layer due to the dehydration of the basic intercellular matrix of the connective tissue against the background of the developing structural signs of a decrease in the synthetic activity of gingival fibroblasts, that may have an effect on repair process in the periodontium.

Кроме этого, следует учитывать вероятное снижение синтетической активности фибробластов десен у больных после лечения, которые на стадии активно протекающего хронического гингивита усиленно синтезировали и секретируют коллагеназу [17]. Повышение уровня гигиены полости рта и антисептическая обработка десневой борозды у больных в процессе проведенного лечения в конечном счете приводят к существенному снижению количества микроорганизмов в десневой бороздке и, как следствие, — к уменьшению количества бактериальной коллагеназы в десневой жидкости и тканях десны [18]. В этой связи можно предположить, что наблюдаемое увеличение объемной плотности коллагеновых структур частично обусловлено и снижением, в результате проведенной терапии, повреждающе-

го воздействия на коллагеновые структуры коллагеназы как бактериального, так и фибробластического происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие на ткани хронически воспаленных десен постоянного электрического тока без совместного патогенетического медикаментозного воздействия (анод-гальванизация) может способствовать значительному увеличению объема коллагеновых структур слоя соединительной ткани десны, за счет дегидратации основного межклеточного вещества соединительной ткани, на фоне развития структурных признаков снижения синтетической активности фибробластов десен, что может оказать влияние на процессы репарации в пародонте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. СПб.: СПбИС, 2001. 390 с.
2. Majno G., Ryan G.B., Gabbiani G. et al. Contractile events in inflammation and repair // *Inflammation mechanism and control* / eds. by I. Leopw, P.A. Ward. N.Y., 1972. P. 13–18.
3. Хэм А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. М.: Мир, 1982. Т. 1. 272 с.
4. Ченцов Ю.С. Общая цитология. М., 1995. 384 с.
5. Болховитинова Л.А., Павлова М.Н. Келоидные рубцы. М.: Медицина, 1977. 136 с.
6. Колокольчикова Е.Г., Пальцын А.А., Червонская Н.В. Зависимость интенсивности синтеза белка в фибробластах от ширины канальцев цитоплазматической сети // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины*. 1980. № 5. С. 617–620.
7. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М., 1990. 324 с.
8. Шкурупий В.А., Гизатулин З.Я., Сорокин А.С. Влияние острого стресса на структурно-функциональные показатели печени и коры надпочечников мышей // *Цитология и генетика*. 1980. Т. 14, № 3. С. 3–10.
9. Di Benedetto A., Gigante I., Colucci S., Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss // *J. Immun. Res.* 2013. No. 2013: 503754. doi: 10.1155/2013/503754.
10. Hans M., Hans V.M. Toll-like receptors and their role in periodontitis: a review // *J. Oral Sci.* 2011. Vol. 53 (3). P. 263–271.
11. Ara T., Kurata K., Hirai K. et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease // *J. Periodont. Res.* 2009. Vol. 44 (1). P. 21–27.
12. Ekhlassi S., Scruggs L.Y., Garza T. et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 secretion, and CCL25 gene expression, in mouse primary gingival cell

REFERENCES

1. Nikolaev A.I., Tsepov L.M. (2001). *Practical Therapeutic Dentistry*. St. Petersburg: SPBIS, 390 p. In Russ.
2. Majno G., Ryan G.B., Gabbiani G. Contractile events in inflammation and repair (1972). In I. Leopw, P.A. Ward. *Inflammation Mechanisms And Control* (pp. 13–18). London.
3. Hem A., Cormac D. (1982). *Histology* (M.L. Kaletskaia, Trans.). Moscow: Mir. Vol. 1. In Russ.
4. Chentsov Yu.S. (1995). *General Cytology*. Moscow, 384 p. In Russ.
5. Bolkhovitinova L.A., Pavlova M.N. (1977). *Keloid Scars*. Moscow: Medicine, 136 p. In Russ.
6. Kolokolchikova E.G., Paltzin A.A., Chervonskaya N.V. (1980). The dependence of intensity of protein synthesis in fibroblasts on the width of the cytoplasmic reticulum tubuli. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 5, 617–620. In Russ.
7. Yurina N.A., Radostina A.I. *Morphofunctional Heterogeneity And Connective Tissue Cell Interaction*. Moscow, 324 p. In Russ.
8. Shkurupiy V.A., Gizatulin Z.Ya., Sorokin A.S. (1980). The effect of acute stress on structural-functional measures of liver and adrenal cortex in mice. *Cytology and Genetics*, 14 (3), 3–10. In Russ.
9. Di Benedetto A., Gigante I., Colucci S., Grano M. (2013). Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *J. Immun. Res.*, 2013: 503754. doi: 10.1155/2013/503754.
10. Hans M., Hans V.M. (2011). Toll-like receptors and their role in periodontitis: a review. *J. Oral Science*, 53 (3), 263–271.
11. Ara T., Kurata K., Hirai K. et al. (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J. Periodont. Res.*, 44 (1), 21–27.
12. Ekhlassi S., Scruggs L.Y., Garza T. et al. (2008). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces tumor necrosis factor and interleukin-6 secretion, and CCL25 gene expression, in mouse primary gingival

- lines; interleukin-6-driven activation of CCL2 // *J. Periodont. Res.* 2008. Vol. 43 (4). P. 431–439.
13. Graves D.T., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // *J. Periodontol.* 2003. Vol. 74 (3). P. 391–401.
 14. Morundini A.C., Sipert C.R., Gasparoto T.H. et al. Differential production of macrophage inflammatory protein-1 α , stromal-derived factor-1, and IL-6 by human cultured periodontal ligament and gingival fibroblasts challenged with lipopolysaccharide from *P. gingivalis* // *J. Periodontol.* 2010. Vol. 2. P. 310–317.
 15. Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 2. С. 100–107.
 16. Улащик В.С. Новые методы и методики физической терапии. Минск: Беларусь, 1986. 176 с.
 17. Самойлов К.О., Шкурупий В.А., Верещагина Г.Н. Морфология хронического гингивита при дисплазии соединительной ткани. LAP Lambert Academic Publishing, 2015. 176 с.
 18. Современные аспекты клинической пародонтологии / под ред. Л.А. Дмитриевой. М., 2001. 128 с.
 - cell lines; interleukin-6-driven activation of CCL2. *J. Periodont. Res.*, 43 (4), 431–439.
 13. Graves D.T., Cochran D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.*, 74 (3), 391–401.
 14. Morundini A.C., Sipert C.R., Gasparoto T.H. et al. (2010). Differential production of macrophage inflammatory protein-1, stromal-derived factor-1, and IL-6 by human cultured periodontal ligament and gingival fibroblasts challenged with lipopolysaccharide from *P. gingivalis*. *J. Periodontol.*, 2, 310–317.
 15. Gankovskaya L.V., Khelminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A. (2016). Role of innate immunity factors in periodontitis pathogenesis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2, 100–107.
 16. Ulashchik V.S. (1986). *New Methods and Techniques of Physical Therapy*. Minsk: Belarus, 176 p. In Russ.
 17. Samoilov K.O., Shkurupiy V.A., Vereschagina G.N. (2015). *Morphology of Chronic Gingivitis With Connective Tissue Dysplasia*. LAP Lambert Academic Publishing, 176 p. In Russ.
 18. Dmitrieva L.A. (ed.) (2001). *Modern Aspects of Clinical Periodontology*. Moscow, 128 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Самойлов Константин Олегович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Самойлов К.О. Изменения структурной организации фибробластов десен больных хроническим гингивитом после воздействия постоянного электрического тока // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 84–92.

ABOUT THE AUTHOR

Samoilov Konstantin Olegovich — Dr Sci. (Med.), Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Samoilov K.O. (2020). Changes in the structure of gingival fibroblasts of patients with chronic gingivitis after a direct electric current stimulation. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 84–92.

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Campylobacter*-инфекцией у детей: два клинических случая

Карпович Г.С.¹, Васюнин А.В.¹, Краснова Е.И.¹, Карпов М.А.¹, Извекова И.Я.¹, Сурдина Т.Г.², Ениватова Л.И.², Кузнецова В.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск)

Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome in children: two case histories

Karpovich G.S.¹, Vasyunin A.V.¹, Krasnova E.I.¹, Karpov M.A.¹, Izvekova I.Ya.², Surdina T.G.², Enivatova L.I.², Kuznetsova V.G.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой особую форму тромботической микроангиопатии (ТМА), характеризующуюся облигатным поражением почек. Развитие ГУС наиболее часто связывают с заболеванием энтерогемотокальным эшерихиозом и шигеллёзом, однако на современном этапе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ответственны за развитие данной формы ТМА. Одним из них является *Campylobacter*. Патогенез ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, неизвестен, что не позволяет выработать адекватные подходы к диагностике, терапии и реабилитации данных состояний. В Новосибирске в 2018 г. зафиксировано два случая ГУС у детей, когда в качестве этиологического агента был выявлен *Campylobacter*. Приводим описание данных случаев, которое демонстрирует сложность ведения пациентов и высокую ургентность ГУС, ассоциированного с *Campylobacter*. Проведенный анализ вызывает сомнение в том, что развитие ТМА при кампилобактерных инфекциях опосредуется токсином Шига, однако не позволяет исключить как нейраминидазный, так и аутоиммунный генез развития подобных состояний.

Таким образом, ГУС, развивающийся при кампилобактерной инфекции, требует дальнейшего изучения с целью выработки и оптимизации подходов к его диагностике и терапии.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, *Campylobacter*, инфекционные болезни, тромботическая микроангиопатия, педиатрия.

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a special form of thrombotic microangiopathy (TMA) characterized by obligate kidney damage. The development of HUS is most often associated with enterohemorrhagic escherichiosis and shigellosis, however, at the present stage there are reports of new bacterial pathogens that may be responsible for the development of this form of TMA. One of them is *Campylobacter*. The HUS pathogenesis in infections caused by *Campylobacter* is unknown, which does not allow us to develop adequate approaches to the diagnosis, treatment and rehabilitation of these conditions. In 2018 there were recorded two cases of HUS in children in Novosibirsk, *Campylobacter* was identified as the etiological agent. These cases are described in the article. The presented description demonstrates the complexity of patient management and the high urgency of *Campylobacter*-associated HUS. The analysis makes the Shiga-toxin mediated mechanism of TMA development in campylobacter infections doubtful, however, it does not allow to exclude both the neuraminidase and autoimmune genesis of such changes.

Thus, *Campylobacter*-associated HUS requires further study in order to develop and optimize approaches to the diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: hemolytic uremic syndrome, *Campylobacter*, infectious diseases, thrombotic microangiopathy, pediatrics.

Поступила 05.06.2020
Принята 24.06.2020

*Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 05.06.2020
Accepted 24.06.2020

*Corresponding author
Karpovich Gleb Sergeyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

К одной из форм тромботической микроангиопатии (ТМА) традиционно относится гемолитико-уремический синдром (ГУС) — состояние, характеризующееся облигатным поражением почек с развитием острого почечного повреждения (ОПП), тромбоцитопенией, неиммунной гемолитической анемией. ГУС является одной из ведущих причин развития ОПП у детей [1]. Согласно современным представлениям, ГУС принято разделять на типичный (тГУС) и атипичный (аГУС), а также ГУС, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (пГУС). Различные по этиологии формы ГУС отличаются по патогенезу и имеют разный прогноз. Наиболее частыми возбудителями, ассоциированными с развитием ГУС, являются энтерогеморрагические кишечные палочки (STEC), шигеллы и пневмококки [2–8]. На современном этапе появляются сообщения о новых бактериальных патогенах, которые могут быть ответственны за развитие данной формы ТМА. Одним из них является *Campylobacter* [9–16]. Патогенез развития ГУС при инфекциях, вызванных *Campylobacter*, неизвестен [17, 18], что не позволяет выработать адекватные подходы к диагностике, терапии и реабилитации данного состояния. В Новосибирске в 2018 г. зафиксировано два случая развития ГУС у детей, этиологическим агентом которого был *Campylobacter*. Приводим описание данных случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка Б., 6 мес. Анамнез заболевания: заболела 04.09.2018 остро, с появления жидкого необильного стула до 6 раз в сутки, мелкой сыпи геморрагического характера в естественных складках кожи. На следующий день отмечалась повторная рвота; 06.09.2018 вновь повторная рвота, появление желтушной окраски кожи. Осмотрена участковым педиатром, направлена на госпитализацию в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (ДГКБ № 3).

В стационар поступила 06.09.2018. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, лихорадка до фебрильных цифр. Сознание ясное, на осмотр реагировала выраженным беспокойством. Отмечены пастозность нижних конечностей, снижение диуреза. Лабораторное исследование (табл. 1) выявило признаки острого гемолиза, в связи с чем ребенок переведен в ОРИТ. При поступлении диурез составлял 0,6 мл/кг/ч. В связи с выраженностью гемолиза, развитием анемии тяжелой степени 06.09.2018 проведена процедура терапевтического плазмообмена

INTRODUCTION

Traditionally one of the thrombotic microangiopathy (TMA) forms is hemolytic uremic syndrome (HUS) which is defined as a state characterized by obligate kidney damage causing acute kidney injury (AKI), thrombocytopenia, nonimmune hemolytic anemia. HUS is one of the most frequent causes of AKI in children [1]. The present understanding of HUS is that there are typical HUS (tHUS), atypical HUS (aHUS) and pneumococcal infection-associated HUS (pHUS). HUS forms differ both in pathogenesis and prognosis. The most frequent etiological agents are enterohemorrhagic *Escherichia coli* (STEC), shigellas and pneumococci [2–8]. There are reports on new bacterial pathogens, that can cause the abovementioned TMA form. One of them is *Campylobacter* [9–16]. The pathogenesis of HUS associated with *Campylobacter* infection is unknown [17, 18], which prevents creating adequate diagnostics, therapy and rehabilitation of this condition. In 2018 in Novosibirsk there were two cases of HUS in children registered, the etiological factor of which was *Campylobacter*. These cases are described below.

CLINICAL CASE NO. 1

Patient B., 6 months old girl. Anamnesis morbi: the patient fell ill on 09.04.2018 acutely with the appearance of scanty liquid stools up to 6 times a day, a small hemorrhagic rash in natural skin folds. The next day there was repeated vomiting; on 09.06.2018 — repeated vomiting again, and icteric discoloration of skin. The patient was examined by local pediatrician and referred for admission to Novosibirsk Children's Hospital No. 3.

The patient was admitted to hospital on 09.06.2018. Her condition was assessed as severe, body temperature was febrile. The patient was fully conscious, the examination made her anxious. The lower limbs swelling and diminished diuresis were noticed. The gross hemolysis signs were revealed in laboratory test (Table 1), the patient was transferred to ICU. On admission the diuresis amounted to 0.6 ml/kg/h. On 09.06.2018 due to severity of both hemolysis and anemia, the therapeutic plasma exchange was conducted (1.5 volume of plasma circulation). To reverse anemia the filtered red blood cell transfusion (120 ml) was performed. As a result, the severity of hemolysis decreased, jaundice was reversed. Further laboratory tests revealed signs of *Campylobacter* DNA in feces detected by PCR method and revealed no signs of shigellosis or enterohemorrhagic colibacillosis (bacteriological and serological tests).

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки Б.
Table 1. Patient's B. laboratory tests dynamics

Общий анализ крови / Complete blood count														
Показатель / Value	6.09	6.09	7.09	8.09	15.09	19.09	26.09	1.10	3.10	8.10	13.10	16.10	19.10	22.10
Эритроциты, · 10 ¹² /л Red blood cells, · 10 ¹² /л	3.8	1.6	3.3	3.5	4.8	3.6	3.4	2.4	4.6	3.0	2.6	3.2	3.6	3.0
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	100	48	91	99	144	109	102	73	126	84	73	91	104	87
Гематокрит, % / Hematocrit, %	26	12	23	26	40	29	28	19	36	23	20	26	29	24
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л White blood cells, · 10 ⁹ /л	15.7	29.9	13.8	20	21	23.6	24.4	17.1	15.9	11.8	17.4	14.2	34.2	18.1
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	55	73	—	71	75	62	79	40	—	72	43	34	75	64
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	33	17	—	22	17	23	19	27	—	20	43	41	11	28
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л Platelets, · 10 ⁹ /л	277	74	—	78	420	476	299	329	338	291	189	524	464	564
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	17	11	—	14	10	10	10	25	26	25	10	18	16	15
Общий анализ мочи / Common urine examination														
Показатель / Value	06.09	07.09	18.09	20.09	27.09	03.10	13.10	16.10	19.10	22.10				
Белок, г/л Protein, g/l	9.8	9.5	3.6	1.8	0.3	2.1	8.5	1.64	4.0	5.9				
Лейкоциты, ед. в поле зрения White blood cells, per FOV	7–9	10–15	8–10	10–12	10–15	7–12	1–2	10–12	2–3	4–5				
Эритроциты, ед. в поле зрения Red blood cells, per FOV	40–60	Сплошь All over the place	40–50	Сплошь All over the place	3–5	2–4	5–7	1–3	3–4	6–8				
Биохимическое исследование крови / Biochemical blood test														
Показатель / Value	06.09	07.09	10.09	15.09	20.09	24.09	01.10	05.10	09.10	19.10	22.10			
АЛТ, ед./л ALT, U/l	17.2	32.7	279	27.8	4	4	4	4	—	4	—			
АСТ, ед./л AST, U/l	91.7	165.7	286.7	20	13.4	19	6.8	12.5	—	10.1	—			
Билирубин непрямой, мкмоль/л Indirect bilirubin, μmol/l	284.7	166	19	—	—	—	—	—	—	—	—			
ЛДГ, ед./л LDH, U/l	—	2311	5401.8	—	535	—	372	634	—	—	—			
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	57.9	75.4	73.4	318	364	237.5	143.4	205.2	220.2	136.9	182.5			
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	13.3	18.1	7.1	16.6	21	20.6	12.2	30.9	33.1	13.8	16.5			
ПТИ, % / PR, %	108	—	86	100	—	—	—	93	—	—	—			
СРБ, мг/л CRP, mg/l	9.2	4.2	136.9	28.4	—	2	41.2	7	—	2.9	—			
Копрологическое исследование / Coproscopy														
Показатель / Value	06.09	11.09	17.09	29.09										
Лейкоциты, ед. в поле зрения / White blood cells, per FOV	Сплошь / All over the place	18–20	6–7	8–10										
Эритроциты, ед. в поле зрения / Red blood cells, per FOV	—	5–6	—	—										
Слизь / Mucus	+++	++	+	+										
Реакция на скрытую кровь / Occult blood reaction	Отрицательная / Negative	+++	Отрицательная / Negative	Отрицательная / Negative										
Примечание. В табл. 1, 2 СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПТИ — протромбиновый индекс; СРБ — С-реактивный белок.														
Note. In Tables 1, 2 BSR — blood sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; PR — prothrombin ratio; CRP — C-reactive protein; per FOV — number per field of vision.														

Примечание. В табл. 1, 2 СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПТИ — протромбиновый индекс; СРБ — С-реактивный белок.
 Note. In Tables 1, 2 BSR — blood sedimentation rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; PR — prothrombin ratio; CRP — C-reactive protein; per FOV — number per field of vision.

(1.5 объема циркулирующей плазмы), с целью купирования анемии произведена трансфузия фильтрованных эритроцитов (120 мл). Выраженность гемолиза уменьшилась, купирована желтуха. При проведении дальнейших обследований обнаружено наличие ДНК *Campylobacter* в кале методом ПЦР; шигеллёз и энтерогеоморрагический эшерихиоз исключены (бактериологически, серологически).

Проводилась комплексная терапия (антибактериальная, антитромботическая). С целью коррекции факторов свертывания 07.09.2018 проведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) (240 мл). На 08.09.2018 состояние с отрицательной динамикой, нарастание азотемии, диурез — анурия, ОПП, стадия 3. Появление дыхательной недостаточности (ДН) с прогрессированием до 3-й степени (ст.), что потребовало перевода на ИВЛ, рентгенологически — картина интерстициального отёка лёгких без признаков гиперволемии. Развитие энтеральной недостаточности с периодической рвотой, жидким стулом, что потребовало назначения частичного парентерального питания. Начата процедура продленной вено-венозной гемодиалфильтрации (ПВВГДФ) в течение 72 ч, с дальнейшим переводом на перитонеальный диализ (с 11.09.2018).

На фоне проводимой комплексной интенсивной терапии на 15.09.2018 состояние тяжелое с положительной динамикой. Купирована дыхательная недостаточность, отмечено появление диуреза — 1.3 мл/кг/ч, однако сохранялись проявления энтеральной недостаточности. В динамике снижение азотемии. К 02.10.2018г. снижение креатинина до 139 мкмоль/л, диурез более 2.5 мл/кг/ч, в связи с чем произведено удаление перитонеального катетера. В целях коррекции анемии проведена трансфузия фильтрованных эритроцитов (130 мл).

С 04.10.2018 состояние вновь с отрицательной динамикой, нарастание явлений ДН до 3-й ст., перевод на ИВЛ, остро развивающийся отёк лёгких при диурезе не менее 3.0 мл/кг/ч; 05.10.2018 — отёк лёгких купирован, несмотря на это стабилизации состояния не наступило, сохранялась потребность в ИВЛ. Признаки церебральной недостаточности (угнетение), нарастание азотемии, снижение диуреза до 0.8 мл/кг/ч. Прогрессирующее снижение диуреза и нарастание азотемии, в связи с чем 09.10.2018 произведена процедура ПВВГДФ (в течение 72 ч), с 13.10.2018 возобновлен перитонеальный диализ. Прогрессирование признаков энтеральной недостаточности, девочка нестабильно усваивала минималь-

The comprehensive treatment was implemented (antibacterial and antithrombotic). On 09.07.2018 the fresh frozen plasma (FFP) transfusion (240 ml) was performed to improve blood-coagulation factors. On 09.08.2018 the negative changes in patient's condition were registered: azotemia augmentation, diuresis — anuria, stage 3 of AKI. Respiratory distress (RD), advancing up to stage 3, the patient was put on a ventilator. X-ray showed interstitial pulmonary edema with no evidence of hypervolemia. Development of intestinal failure, periodic vomiting and liquid stool which required a partial parenteral nutrition. The procedure of continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) was started (for 72 h) with further transfer to peritoneal dialysis (on 09.11.2018).

On 09.15.2018 during comprehensive intensive therapy the patient's condition was serious but with positive dynamics. Respiratory distress was reversed, diuresis appeared (1.3 ml/kg/h). However, the intestinal failure manifestations remained. Azotemia decrease was progressing. On 10.02.2018 creatinine level decreased to 139 $\mu\text{mol/l}$, diuresis was more than 2.5 ml/kg/h, in this connection the peritoneal catheter was removed. To reverse anemia, the filtered red blood cell transfusion (130 ml) was performed.

On 10.04.2018 the patient's condition deteriorated, respiratory distress aggravated up to stage 3; the patient was transferred to ALV. Acute progressing pulmonary edema was diagnosed. Diuresis level at least 3.0 ml/kg/h. On 10.05.2018 pulmonary edema was reversed, but in spite of that patient's condition remained unstable, ALV was still necessary. Cerebral deficiency signs appeared (depression), azotemia increased, diuresis decreased to 0.8 ml/kg/h. Due to diuresis decreasing and azotemia progression on 10.09.2018 the CVVHDF procedure was performed (for 72 h). On 10.13.2018 peritoneal dialysis was resumed. Intestinal failure manifestations were progressing. The girl was unstably assimilating the minimum amount of feeding, frequent copious regurgitations persisted. On 10.17.2018 comprehensive bacteriologic monitoring results revealed no microflora growth, feces analysis did not find any evidence of *Clostridia* and clostridial toxin; hemogram did not show apparent inflammatory changes. However, by 10.21.2018 the appearance of pronounced leukocytosis ($34.2 \cdot 10^9$ cells/l) and fever up to 38.2°C were noted. Along with the *B. cepacia* colonization of sputum and signs of bilateral infiltrative shadows on chest X-ray. By

ный объем кормления, сохранялись частые обильные срыгивания. По результатам системного бактериологического мониторинга на 17.10.2018 — нет роста микрофлоры, кал на клостридии и токсин клостридий — отрицательный, гемограмма — без выраженных воспалительных изменений. Однако к 21.10.2018 отмечено появление выраженного лейкоцитоза ($34.2 \cdot 10^9/\text{л}$), лихорадки до 38.2°C . Колонизация мокроты *B. ceracia*, признаки двусторонних инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки. К 30.10.2018 — состояние крайне тяжелое, развитие и прогрессирование полиорганной дисфункции: ДН 3-й ст., ОПП 3-й стадии (острая почечная недостаточность), церебральная недостаточность (кома 3 по шкале Глазго), декомпенсированная энтеральная недостаточность (парез кишечника), развитие сердечно-сосудистой недостаточности с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия неэффективны, констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз. Основной: кишечная инфекция, уточненной бактериальной этиологии (ДНК *Campylobacter* +), гастроэнтероколит, тяжелой степени тяжести, осложненное течение. Осложнения: гемолитико-уремический синдром, ОПП (стадия 3), ПБВГДФ, перитонеальный диализ. Анемия тяжелой степени тяжести. Лёгочный отёк, ИВЛ-ассоциированная типичная внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, *B. ceracia*, ДН (ст. 3). *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция.

Патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: острая кишечная инфекция, бактериальной этиологии (ПЦР от 07.09.2018: ДНК *Campylobacter* +): эрозивно-язвенный энтероколит. Осложнения: острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов. Гемолитико-уремический синдром, подострая форма с внепочечными проявлениями: очаговый гломерулосклероз (склероз 50 % клубочков), гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина миокарда левого желудочка 0.9 см), мелкопятнистые кровоизлияния под плеврой. Двусторонняя тотальная фибринозно-продуктивная пневмония. Острая почечная недостаточность: очаговый нефронефроз. Острая лёгочно-сердечная недостаточность.

Клинико-патологоанатомический эпикриз. При патолого-анатомическом вскрытии обнаружены явления эрозивно-язвенного энтероколита, с осложненным течением в связи с проявлениями гемолитико-уремического синдрома, форми-

10.30.2018 an extremely serious condition, development and progression of multiorgan dysfunction syndrome: stage 3 RD, stage 3 AKI, cerebral deficiency (coma 3 on the Glasgow Coma Scale), decompensated intestinal failure (enteroparesis), heart failure progressing to asystolia. Resuscitation procedures were ineffective, biological death was pronounced.

Final diagnosis. Main: intestinal infection, bacterial etiology specified (DNA *Campylobacter* +), gastroenterocolitis, severe, complicated course. Complications: hemolytic uremic syndrome, AKI (stage 3), CVVHDF, peritoneal dialysis. Severe anemia. Pulmonary edema, ALV-associated typical nosocomial bilateral multisegmental pneumonia, *B. ceracia*, RD (stage 3). *Clostridium difficile*-associated infection.

Postmortem diagnosis. Main disease: acute enteric infection, bacterial etiology was proved (PCR on 09.07.2018: *Campylobacter* DNA +): erosive-ulcerative enterocolitis. Complications: acute venous congestion and internal organs dystrophic changes. Subacute form of hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations: focal glomerulosclerosis (sclerosis of 50% of the glomeruli), left ventricular hypertrophy (left ventricular myocardium thickness up to 0.9 cm), subpleural petechial hemorrhages. Bilateral total fibrinous and organizing pneumonia. Acute kidney injury: local nephron-crosis. Acute pulmonary and heart failure.

Clinical and pathological epicrisis. Postmortem examination revealed evidences of ulcerative enterocolitis with complications due to hemolytic uremic syndrome, formation of nephrosclerosis (glomerulosclerosis), hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations (left ventricular myocardial hypertrophy, subpleural petechial hemorrhages) and bilateral fibrinous and organizing pneumonia. The main disease and its complications were accompanied with acute congestion, dystrophic changes of internal organs and acute pulmonary heart failure which become the immediate cause of death.

CLINICAL CASE NO. 2

Patient K., a girl of 5 years old. Anamnesis morbi: the patient fell ill acutely on 07.12.2018 with complaints of single-shot vomit, loose stools up to 5 times a day with occasional blood streaks, no fever. The patient was taken to Central District Hospital (CDH) admission ward by emergency medical service team. The child's mother refused hospitalization. On 07.14.2018 there was a house call. Local pediatrician on a home visit was addressed with

рующимися нефросклерозом (гломерулосклероз), внепочечными проявлениями гемолитико-уремического синдрома (гипертрофия миокарда левого желудочка, мелкопятнистые кровоизлияния под плеврой), двусторонней фибринозно-продуктивной пневмонией. Течение основного заболевания и его осложнений сопровождалось острым венозным полнокровием и дистрофическими изменениями внутренних органов, острой лёгочно-сердечной недостаточностью, послужившей непосредственной причиной смерти больной.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка К., 5 лет. Анамнез заболевания: заболела остро 12.07.2018, доставлена в приёмный покой ЦРБ бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на однократную рвоту, жидкий стул до 5 раз, с единичными прожилками крови, без лихорадки. От предложенной госпитализации мама ребенка отказалась. 14.07.2018 — вызов участкового педиатра на дом, жалобы на жидкий стул прежней характеристики, температура тела не повышалась. Дано направление на госпитализацию в ЦРБ. При поступлении — лейкоцитоз, повышенная СОЭ, признаки раздражения брюшины, в связи с чем проведена аппендэктомия. Данных, свидетельствующих о наличии острого аппендицита, не получено, в брюшной полости обнаружен выпот серозного характера, увеличение лимфатических узлов брыжейки. Ребенок находился в ОРИТ. В течение суток состояние с отрицательной динамикой, признаки почечно-печеночной недостаточности. Принято решение перевода пациентки для дальнейшего лечения в ДГКБ № 3.

В ДГКБ № 3 поступила 15.07.2018. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, температура нормальная, состояние сознания — оглушенность, неглубокий сон. На осмотр реагировала кратковременным беспокойством, быстро истощалась. Отеков не было, диурез 30 мл за сутки. Стул 2-кратно, обильный, с прожилками крови. При проведении дальнейших исследований (табл. 2) выявлены выраженная азотемия, гиперкалиемия (калий 6.5 ммоль/л), анемия средней степени тяжести, при проведении ЭКГ — высокие зубцы Т. Учитывая состояние ребенка, уровень азотемии, начата процедура ПБВГДФ. Проводилась комплексная терапия — комбинированная антибактериальная, антитромботическая, симптоматическая. При этиологической верификации исключены шигеллы, энтерогеоморрагические кишечные палочки (бактериологически, серологически), методом ПЦР обнаружена ДНК

complaints of loose stool with blood streaks; body temperature did not rise. The patient was admitted to the CDH. On admission — leukocytosis, elevated BSR and peritoneal irritation signs, therefore a decision was made in favor of appendectomy. No data confirming acute appendicitis were found; there were serous effusion in the abdominal cavity and mesenteric lymph nodes hyperplasia. The child was in the ICU. During 24-hour period the patient's condition deteriorated, there were liver and renal failure evidences. The patient was transferred to Children's City Hospital No. 3 for subsequent treatment.

On 07.15.2018 the girl was admitted to Novosibirsk Children's Hospital No. 3. On admission patient's condition was rated as serious, body temperature was normal, conscious state: cloudiness and not deep sopor. The examination made her worried for a short time; she was easily exhausted. There were not edema signs, diuresis amounted to 30 ml a day. There were two voluminous stools with blood streaks. The further laboratory tests (Table 2) revealed severe azotemia, hyperkalemia (potassium 6.5 mmol/l) and medium severity anemia; ECG showed high T waves. Considering the child's state and azotemia level the CVVHDF was started. The comprehensive therapy was implemented: combined antibacterial, antithrombotic and symptomatic. Laboratory tests revealed signs of *Campylobacter* DNA in feces detected by PCR method, and did not revealed any signs of *Shigella* and enterohemorrhagic colibacillosis (bacteriological and serological tests). On 07.15.2018 to reverse anemia the filtered red blood cell transfusion (200 ml) was performed. On 07.16.2018 to correct coagulation and anticoagulation factors, the FFP transfusion (240 ml) was administered. But despite all therapy measures, the patient's condition remained unstable. On 07.17.2018 RD advancing up to stage 3 appeared, and the patient was put on ALV. On 07.18.2018 the peritoneal dialysis was performed.

With all therapeutic measures, the patient's condition did not showed any positive dynamics, diuresis — anuria till 08.07.2018, later not more than 0.5–0.6 ml/kg/h. Intestinal failure manifestations were progressing, partial nutritional support was prescribed. On 07.30.2018 direct Coombs' test was positive. On 07.19.2018 the chest X-ray revealed mediastinal shadow enlargement to the left and pericardial effusion signs. On 07.14.2018 bilateral pneumonia evidences were detected (*P. aeruginosa* growth

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки К.
Table 2. Patient's K. laboratory tests dynamics

Общий анализ крови / Complete blood count															
Показатель / Value	14.07	15.07	16.07	19.07	24.07	29.07	03.08	07.08	12.08	16.08	19.08	23.08	26.08	27.08	
Эритроциты, · 10 ¹² /л Red blood cells, · 10 ¹² /л	3.5	3.6	4.7	3.7	4.0	1.5	2.6	2.4	3.0	3.2	3.3	2.9	3.6	3.6	3.6
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	90	99	127	97	114	50	112	104	87	96	100	88	111	112	112
Гематокрит, % / Hematocrit, %	25	26	35	27	31	12	31	30	24	26	27	24	30	31	31
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л White blood cells, · 10 ⁹ /л	27.4	31.1	28	29.7	27.9	23.8	19.6	11.1	21.8	18.8	18.3	13.1	18.5	15.7	15.7
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	50	73	77	42	69	72	73	59	71	81	79	78	70	—	—
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	40	20	10	17	14	19	14	21	21	11	12	14	24	—	—
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л Platelets, · 10 ⁹ /л	80	110	95	172	210	92	126	34	73	185	132	63	43	80	80
СОЭ, мм/ч BSR, mm/h	30	39	20	44	20	20	21	25	10	10	20	16	15	—	—
Общий анализ мочи / Common urine examination															
Показатель / Value	07.08	09.08	11.08	13.08	23.08										
Белок, г/л Protein, g/l	5.4	3.7	2.6	2.5	1.7										
Лейкоциты, ед. в поле зрения White blood cells, per FOV	12–15	Сплошь All over the place	25–30	3–4	20–25										
Эритроциты, ед. в поле зрения Red blood cells, per FOV	10–13	80–100	60–80	11–15	60–80										
Биохимическое исследование крови / Biochemical blood test															
Показатель / Value	14.07	16.07	19.07	26.07	30.07	04.08	08.08	13.08	16.08	20.08	23.08				
АЛТ, ед./л ALT, U/l	345	—	165.5	61.3	11.6	—	6.1	4	4	4	4				
АСТ, ед./л AST, U/l	231	—	291.7	687.5	37.1	—	13.6	9	7.6	6.2	6				
ЛДГ, ед./л LDH, U/l	—	—	—	—	504.8	—	510.4	674.4	691.9	469.9	537.6				
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, µmol/l	534.6	338.4	230.2	470.1	293.2	370.9	412.2	490.7	481	149.2	234.1				
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	39.4	16.7	16.1	31	27.1	23.8	25	21	19.9	4.4	12				
ПТИ, % / PR, %	—	—	98	76	—	96	—	88	—	—	—				
СРБ, мг/л CRP, mg/l	—	—	78	—	5.5	—	28.6	10.8	6.1	5.8	5.1				
Копрологическое исследование / Coproscopy															
Показатель / Value	15.07	27.07	10.08	20.08											
Лейкоциты, ед. в поле зрения / White blood cells, per FOV	30–40	4–6	—	0–1											
Эритроциты, ед. в поле зрения / Red blood cells, per FOV	8–9	—	—	—											
Слизь / Mucus	++	+	—	+											
Реакция на скрытую кровь / Occult blood reaction	++	Отрицательная / Negative	+++	Отрицательная / Negative											

Campylobacter в кале. С целью коррекции анемии 15.07.2018 выполнена трансфузия фильтрованных эритроцитов (200 мл), трансфузия СЗП (240 мл) с целью коррекции свертывающих, противосвертывающих факторов — 16.07.2018, однако стабилизации состояния не отмечалось, 17.07.2018 — нарастание проявлений ДН, вплоть до 3-й ст., в связи с чем переведена на ИВЛ. С 18.07.2018 проводился перитонеальный диализ.

Несмотря на проводимую терапию, с момента поступления не наблюдалось положительной динамики в состоянии больной, диурез — анурия, вплоть до 07.08.2018, далее не более 0.5–0.6 мл/кг/ч. Нарастающие признаки энтеральной недостаточности, частичное парентеральное питание. 30.07.2018 зафиксирована положительная прямая проба Кумбса. С 19.07.2018, по данным R-граммы органов грудной клетки, увеличение срединной тени влево, признаки перикардального выпота, с 14.08.2018 — признаки двусторонней пневмонии (в мокроте — рост *P. aeruginosa*), развитие сегментарного ателектаза S5 справа к 22.08.2018. К 23.08.2018 — отрицательная динамика состояния за счет грубых полиорганных нарушений. 26.08.2018 — признаки кровотечения в брюшную полость, купировано введением факторов свертывания. 27.08.2018 — асистолия, реанимационные мероприятия не эффективны, констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз. Основной: кишечная инфекция, уточненной бактериальной этиологии (в кале ДНК *Campylobacter* +), гастроэнтероколит, тяжелой степени тяжести, осложненное течение. Осложнения: гемолитико-уремический синдром, ОПП 3 (ОПН), ПВВГДФ, перитонеальный диализ, диализный перитонит. Анемия тяжелой степени тяжести. Продленная ИВЛ, интерстициальный отёк лёгких, ИВЛ-ассоциированная типичная двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, осложненная ателектазом S5 правого легкого, ДН 3. Желудочно-кишечное кровотечение. Внутривнутрибрюшное кровотечение неуточненное. Острая легочно-сердечная недостаточность. Сопутствующий: аппендэктомия 14.07.2018.

Патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: острая кишечная инфекция, бактериальной этиологии (ПЦР кала 16.07.2018: ДНК *Campylobacter* +; биологическое исследование кала: *P. aeruginosa*): эрозивный серозно-катаральный энтероколит. Осложнения: двусторонняя тотальная фибринозно-продуктивная пневмония. Острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов.

in sputum). On 08.22.2018 the S5 atelectasis was detected. Negative dynamics in patient's condition due to severe multiorgan dysfunction syndrome by 08.23.2018. On 08.26.2018 — hemorrhage into abdominal cavity was reversed with coagulation factors. On 08.26.2018 — asystolia, resuscitation procedures were ineffective, biological death was pronounced.

Final diagnosis. Main: intestinal infection, specified bacterial etiology (*Campylobacter* DNA+ in feces), gastroenterocolitis, severe, complicated course. Complications: hemolytic uremic syndrome, AKI (stage 3) (acute renal failure), CVVHDF, peritoneal dialysis, dialysis-associated peritonitis. Severe anemia. Sustained mechanical ventilation, interstitial pulmonary edema, ALV-associated typical nosocomial bilateral multisegmental pneumonia caused by *P. aeruginosa*, complicated by S5 atelectasis of the right lung, RD (stage 3). Gastrointestinal hemorrhage. Not otherwise specified intra-abdominal hemorrhage. Acute pulmonary heart disease. Concomitant: appendectomy on 07.14.2018.

Pathological diagnosis. Main disease: acute intestinal infection, of specified bacterial etiology (PCR on 07.16.2018: *Campylobacter* DNA +; biological feces test: *P. aeruginosa*): erosive and serous catarrhal enterocolitis. Complications: bilateral total fibrinous and organizing pneumonia. Acute venous congestion and dystrophic changes in internal organs. Subacute form of hemolytic uremic syndrome with extrarenal manifestations: focal nephrosclerosis (sclerosis of 50% glomeruli), splenomegaly (77 g), cardiac hypertrophy (99 g), petechial hemorrhages on mucous and serous membranes and at splenic hilum as well. Acute kidney injury: focal nephronecrosis. Acute pulmonary and heart failure.

Clinical and pathological epicrisis: postmortem examination revealed signs of the main disease — erosive serous catarrhal enterocolitis of mixed bacterial etiology (*Campylobacter* DNA+, biological feces test: *P. aeruginosa*), complicated by acute kidney injury and bilateral total fibrinous organizing pneumonia. The course of the main disease was accompanied by acute venous congestion, dystrophic changes in internal organs, hemolytic uremic syndrome with renal scarring and extrarenal manifestations, subacute course (fresh foci of proximal tubules epithelium necrosis), and acute pulmonary and heart failure which was the immediate cause of death.

Гемолитико-уремический синдром, подострая форма с внепочечными проявлениями: формирование нефросклероза (50 % клубочков), спленомегалия (масса 77 г), гипертрофия сердца (масса 99 г), мелкопятнистые кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, а также в ворота селезёнки. Острая почечная недостаточность: очаговый нефронефроз. Острая легочно-сердечная недостаточность. *Клинико-патолого-анатомический эпикриз*: при патолого-анатомическом вскрытии обнаружены проявления основного заболевания — эрозивного серозно-катарального энтероколита смешанной бактериальной этиологии (ДНК *Campylobacter*, биологическое исследование кала: *P. aeruginosa*), осложнившегося острой почечной недостаточностью, двусторонней тотальной фибринозно-продуктивной пневмонией. Течение основного заболевания сопровождалось развитием острого венозного полнокровия и дистрофическими изменениями внутренних органов, гемолитико-уремическим синдромом со сморщиванием почек и внепочечными проявлениями, с подострым характером течения (свежие очаги некроза эпителия проксимальных канальцев), острой легочно-сердечной недостаточностью, послужившей непосредственной причиной смерти больной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные выше клинические наблюдения демонстрируют сложность ведения пациентов с ГУС, развившимся при кампилобактерной инфекции. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГУС [1] не описана тактика ведения пациентов с кампилобактерным ГУС. Редкие публикации, а также отсутствие четких представлений о патогенезе этого вида ГУС не позволяют выработать адекватные подходы к терапии данного состояния. Таким образом, врачам приходится действовать практически вслепую, ориентируясь лишь на собственный клинический опыт, а также текущее состояние и лабораторные показатели у конкретного пациента.

Данная форма ТМА не отличается благоприятным течением. На это указывают, прежде всего, выраженные полиорганные нарушения, зафиксированные у наших пациентов. При дифференциальной диагностике ГУС, включающей обширный ряд состояний, требуется проведение комплексного высокоспецифичного обследования. Все это делает затруднительным диагностику такого состояния на уровне центральных районных больниц, что было наглядно продемонстрировано на примере пациентки К. Проведен-

DISCUSSION

The presented above clinical observations demonstrate the complexity of *Campylobacter*-associated HUS patients management. The tactics of *Campylobacter*-dependent HUS patient management are not included into clinical guidelines on HUS diagnostics and treatment [1]. There are just a few papers on this topic, there is no clear pathogenesis picture of HUS, that prevents developing appropriate approaches to treatment of this condition. As a result, physicians have to act almost blindly, taking into account their own clinical experience, as well as current patient's condition and laboratory tests results.

This form of TMA is not characterized by a favorable course. This statement is proved first of all by the pronounced multiorgan dysfunction syndrome found in our patients. Differential diagnostics of HUS including a wide range of conditions requires a comprehensive highly specific examination. All this makes diagnostics of HUS at the level of CDH difficult, which was clearly demonstrated by the example of patient K. The comprehensive etiological diagnostics that was carried out on basis of the Children's City Hospital No. 3 made it possible to establish *Campylobacter* as an etiological agent and exclude other more common etiological agents of HUS (*Shigella*, STEC). Normal hemostasis characteristics (prothrombin ratio, international normalization ratio and activated partial thromboplastin time) in every case and constant bacteriological monitoring of body fluids (blood, urine, sputum and ultrafiltrate) enabled physicians to exclude disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome and sepsis, and consequently to register the TMA.

The observation materials share a number of common features: pronounced condition severity, massive initial damage to kidneys, multiorgan lesions (kidneys, lungs, intestinal canal, liver, heart and brain), high level of humoral activity in blood, as well as the lack of positive response to comprehensive therapy. Common features of pathological changes in organs: severe intestinal failure, recurrent lung tissue damage, manifested as interstitial edema in the absence of hypervolemia, allow us to consider the above mentioned organ lesions as TMA consequences. These features made Shiga toxin (Stx)-mediated HUS progression mechanism doubtful. Typical HUS course is usually described as relatively favorable: in most cases during less than 1–2 weeks hemolytic anemia and thrombocytopenia disappear and diuresis is normalized [1, 19]. More-

ная на базе ДГКБ № 3 комплексная этиологическая диагностика позволила установить в качестве этиологического агента именно *Campylobacter* и, с практически максимальной вероятностью, исключить другие, более известные этиологические агенты ГУС (шигеллы, STEC). Нормальные показатели гемостаза (протромбинский индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время) в каждом случае, а также постоянный бактериологический контроль сред (кровь, моча, мокрота, ультрафильтрат) позволили исключить развитие ДВС-синдрома и сепсиса, следовательно, у данных пациентов регистрировалась именно ТМА.

Приведенные наблюдения объединяет ряд общих черт: выраженная тяжесть состояния, массивное первоначальное повреждение почек, развитие мультиорганных поражений (почки, лёгкие, кишечник, печень, сердце, головной мозг), высокий уровень гуморальной активности в крови, а также отсутствие положительной динамики при проведении комплексной терапии. Общее в характере патолого-анатомических изменений в органах: тяжелая энтеральная дисфункция, рецидивирующее поражение лёгочной ткани, проявляющееся в виде интерстициального отека, регистрировавшегося при отсутствии признаков общей гиперволемии — позволяют считать данные органные поражения следствием ТМА. Наличие таких особенностей позволяет усомниться в механизме развития ГУС, опосредованном токсином Шига (Stx), ведь тГУС характеризуется относительно благоприятным течением: в большинстве случаев в течение менее чем 1–2 нед исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез [1, 19]. Кроме того, для тГУС не характерно столь широкое мультиорганное поражение в силу высокого тропизма Stx к ткани почечного эндотелия [18]. Окончательным ответом на данный вопрос могло бы послужить прямое выявление Stx различными методами, в том числе ИФА и ПЦР, однако в повседневной практике отсутствует возможность проведения данных методик.

Проведенный анализ двух указанных случаев выявил ряд закономерностей. В частности, обращает на себя внимание цикличность развития ухудшений состояния, зачастую связанных с трансфузиями СЗП или фильтрованной Ег-массы (рис. 1). Подобная ситуация характерна для пГУС. Нейраминидаза *S. pneumoniae* атакует N-ацетилнейраминовою кислоту, расположенную на поверхности клеток, обнажая при этом криптоанти-

over, massive multiorgan lesions are not typical for tHUS due to high tropism of Stx to kidney endothelium [18]. The final answer to the question could be given if the Stx was detected with various methods, including ELISA and PCR, but in everyday practice there is no such option.

The analysis of these two cases revealed a number of regularities. In particular, the condition deterioration cycles stand out. The cycles are often connected to FFP and red blood cells transfusions (Fig. 1). Such situation is typical for pHUS. *S. pneumoniae* neuraminidase attacks N-acetyl-neuraminic acid located on the cell surface, thus exposing the cryptoantigen. Natural antibodies to T-antigen, present in humans, lead to red blood cells agglutination, endothelium damage, thrombosis activation, and triggering other processes that result in HUS development [1, 8, 19]. Due to the fact that FFP contains natural antibodies to the T-antigen exposed by pneumococcal neuraminidase, administration of FFP in these cases is contraindicated with the exception of life threatening hemorrhage and DIC syndrome, as the FFP transfusion will contribute to deterioration of patient's condition [20]. The contraindication also applies to unwashed red blood cells because they contain plasma residues with above mentioned antibodies [21]. Thus, considering the data obtained, the neuraminidase mechanism of *Campylobacter* infection-associated HUS development is not excluded.

In addition, this hypothesis is supported by pronounced cytolytic syndrome, that was documented in both patients. A Thomsen-Friedenreich cryptoantigen is present on hepatocytes, so the development of cytolysis in HUS, mediated by neuraminidase mechanism, is quite natural. In addition, such high levels of humoral activity (C-reactive protein) are rather not characteristic of tHUS, but can be explained by antibody-dependent inflammation in various tissues, supported by FFP and unwashed erythrocytes infusions.

It should be noticed that the severity of the course was influenced by serious complications, namely *Clostridium difficile*-associated infection and nosocomial ventilation-associated pneumonia.

We suppose that the replacement of some plasma volume with serum albumin can explain positive dynamics after FFP infusion in patient B. And finally, direct Coombs' test positive result in one of the cases indicates the presence of an immune mechanism of hemolysis. This unique feature is characteristic only of neuraminidase HUS mechanism.

ген. Естественные антитела к Т-антигену, имеющиеся у человека, приводят к агглютинации эритроцитов, повреждению эндотелия, активизации тромбообразования и запуску других процессов, приводящих в итоге к развитию ГУС [1, 8, 19]. В силу того, что в СЗП содержатся естественные антитела к Т-антигену, оголяемому нейраминидазой пневмококка, введение СЗП у этих пациентов противопоказано, за исключением случаев угрожающего жизни кровотечения или ДВС-синдрома, так как будет способствовать ухудшению состояния [20]. Противопоказание распространяется и на введение неотмытых эритроцитов, так как они содержат остатки плазмы, способные содержать вышеупомянутые антитела [21]. Таким образом,

The lung injury registered in both cases is a subject of interest. E.E. Bowen et al. in their observation of *Campylobacter*-associated HUS in an adult 22-year-old patient also described the development of pulmonary edema, subsequently complicated with pulmonary hemorrhage. The methylprednisolone pulse therapy was prescribed with a pronounced positive dynamics: the RD was reversed in 3 days, ventilator dependence was overcome. From the authors' point of view, lung injury in HUS associated with *Campylobacter* has immune mechanisms [16]. The described results of further kidney biopsy with the traces of antibodies and complement detected in the glomeruli of this patient, are consistent with the hypothesis put forward.

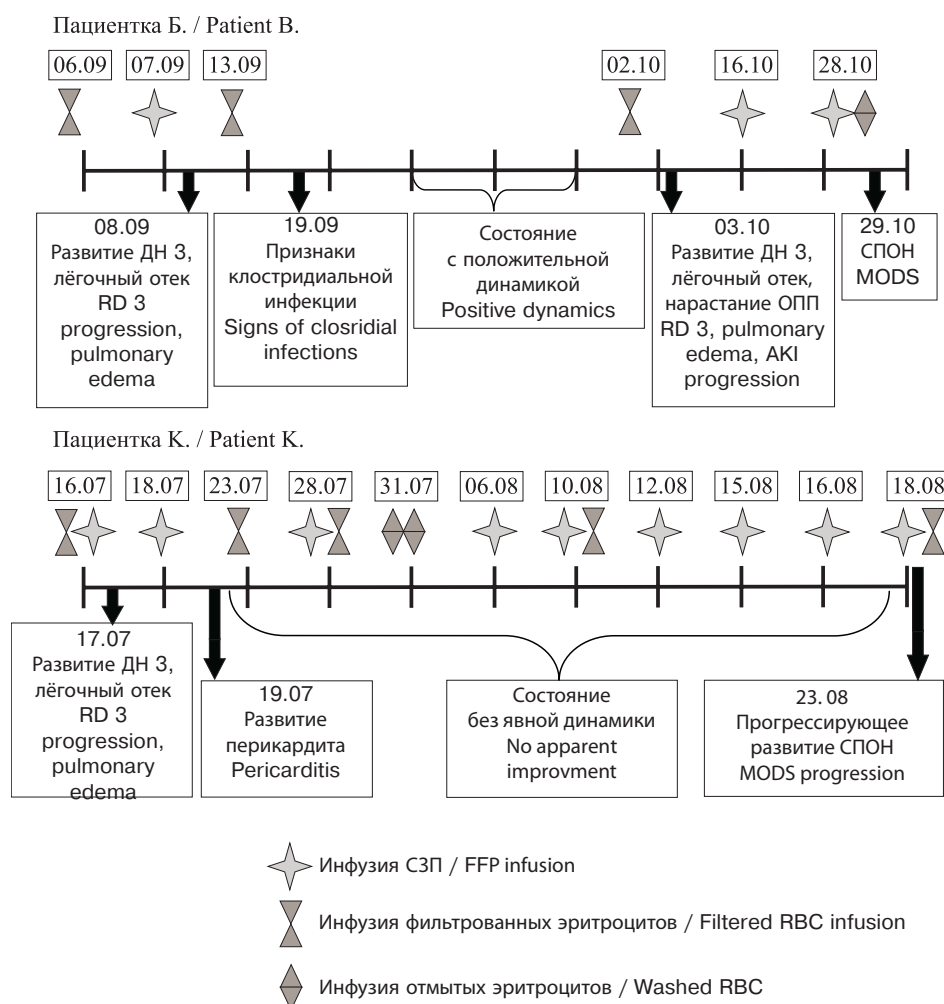


Рис. 1. Динамика состояния пациентов с кампилобактерным ГУС в зависимости от проводимой терапии (СЗП — свежемороженая плазма; ДН 3 — дыхательная недостаточность 3-й ст.; ОПП — острое почечное повреждение; СПОН — синдром полиорганной недостаточности)

Fig. 1. Dynamics in patients' state with *Campylobacter*-associated HUS in relation to conducted therapy (FFP — fresh frozen plasma; RD 3 — respiratory distress stage 3; AKI — acute kidney injury; MODS — multiple organ dysfunction syndrome)

учитывая полученные данные, не исключена реализация нейраминидазного механизма развития ГУС при инфекциях, вызываемых *Campylobacter*.

Помимо этого, в пользу данной гипотезы свидетельствует наличие выраженного цитолитического синдрома, зафиксированного у обеих пациенток. Криптоантиген Thomsen — Friedrich присутствует на гепатоцитах, поэтому развитие цитолиза при нейраминидазном механизме реализации ГУС является вполне закономерным. Кроме того, настолько высокие показатели гуморальной активности (С-реактивный белок) скорее не характерны для тГУС, однако могут объясняться антитело-опосредованным воспалением в различных тканях, поддерживаемым инфузиями СЗП и неотмытых эритроцитов.

Следует отметить, что на тяжесть течения также оказало влияние наличие тяжелых осложнений этой патологии в виде *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, а также нозокомиальных ИВЛ-ассоциированных пневмоний.

Улучшение состояния пациентки Б. после проведения процедуры плазмообмена, по нашему мнению, связано с уменьшением концентрации аутоантител, в силу замещения определенного объема плазмы раствором альбумина. В довершении всего в одном из наблюдений зафиксировано наличие положительной прямой пробы Кумбса, что свидетельствует о наличии иммунного механизма гемолиза. Данная уникальная особенность характерна только для нейраминидазного механизма ГУС.

Обращает на себя внимание поражение легких, зарегистрированное в обоих случаях. Е.Е. Wopen et al. в своем наблюдении кампилобактерного ГУС у взрослой 22-летней пациентки также описывают развитие лёгочного отека, осложнившегося впоследствии лёгочным кровотечением. В качестве терапии была назначена пульс-терапия митилпреднизолоном, с ярко выраженной положительной динамикой: в течение 3 дней удалось купировать симптомы ДН, преодолеть зависимость от ИВЛ. С позиции авторов, поражение лёгких при ГУС, ассоциированном с *Campylobacter*, имеет иммунные механизмы [16]. Описанные результаты проведенной в дальнейшем нефробиопсии с обнаружением в гломерулах у указанной пациентки следов антител и комплемента согласуются с выдвигаемой гипотезой.

Campylobacter традиционно ассоциируется с различными аутоиммунными нарушениями, включая синдром Гийена — Барре, реактивные артриты и др. [22–24]. Учитывая вышесказанное, на современном этапе не следует исключать воз-

Campylobacter is traditionally associated with various autoimmune disorders including Guillain-Barre syndrome, reactive arthritis and others [22–24]. Given the above, at the present moment we should not exclude the possibility of another autoimmune mechanism for the development of TMA in *Campylobacter* infections, not connected with neuraminidase.

Thus, HUS associated with *Campylobacter* is a challenge for modern medicine. It's low incidence rate and an extensive list of necessary laboratory data required for diagnosis verification result in slow knowledge accumulation concerning this pathology. The lack of clinical guidelines and protocols and the unclear HUS pathogenesis do not allow developing adequate approaches to diagnosis, and most importantly, to the therapy of such a serious condition which is usually characterized by multi-organ damage. Taking into account the data obtained, it seems reasonable to limit the use of FFP in the treatment of such a serious condition, with the exception of cases of life threatening hemorrhage and DIC syndrome. In addition, only washed erythrocytes should be used to correct anemia, since this procedure allows to remove up to 95% of plasma contained in red blood cell concentrate. Reports on successful treatment and possible immune genesis of such conditions enable us to consider glucocorticosteroid therapy as the front-line therapy, provided a careful comparison of the risks of benefit and harm.

CONCLUSION

Campylobacter-associated HUS is a complex urgent pathology with a reliably unknown pathogenesis, which requires further studies in order to develop and optimize approaches to the diagnosis and therapy of this condition.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

можность и иного, не связанного с нейраминидазой, аутоиммунного механизма развития ТМА при кампилобактерных инфекциях.

Таким образом, ГУС, ассоциированный с *Campylobacter*, является сложной проблемой современной медицины. Редкая частота встречаемости, а также обширный перечень необходимых данных лабораторной диагностики, требуемый для верификации диагноза, приводят к медленному накоплению знаний о данной патологии. Отсутствие клинических рекомендаций и протоколов и неясный патогенез указанного со-

стояния не позволяют выработать адекватные подходы к диагностике, а самое главное, к терапии столь тяжелого состояния, характеризующегося, как правило, мультиорганным поражением. Учитывая полученные данные, представляется рациональным ограничение применения СЗП в терапии подобных состояний, за исключением случаев жизнеугрожающего кровотечения, а также ДВС-синдрома, кроме того, с целью коррекции анемии следует использовать только отмытую Ег-массу, так как данная процедура позволяет убирать до 95 % содержащейся в ней плазмы. Сообщение об успешном лечении, а также вероятный иммунный генез подобных состояний позволяют рассматривать терапию глю-

кокортикостероидами в качестве терапии выбора, при тщательном сравнении рисков пользы и вреда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГУС, развивающийся при кампилобактерной инфекции, является сложной ургентной патологией, с достоверно неизвестным патогенезом, что требует дальнейшего изучения вопроса с целью выработки и оптимизации подходов к диагностике и терапии данного состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Министерство здравоохранения России. Гемолизико-уремический синдром: клин. рекомендации / Союз педиатров России. 2014 г. URL: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/GUC_deti_SIP.v2.pdf. Дата обращения: 22.10.2020.
2. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA*. 2003. Vol. 290 (10). P. 1360–1370. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
3. Center for Disease Control and Prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal (HUS). URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal/>. Дата обращения: 15.06.2020.
4. Michael M., Elliott E.J., Craig J.C. et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53 (2). P. 259–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
5. Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A. et al. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India // *Pediatr. Nephrol.* 1991. Vol. 5 (3). P. 284–288. doi: 10.1007/bf00867477.
6. Guerin P.J., Brasher C., Baron E. et al. *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone // *Lancet*. 2003. Vol. 362 (9385). P. 705–706. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
7. Nathanson S., Deschênes G. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16 (4). P. 362–365. doi: 10.1007/s004670100564.
8. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43 (6). P. 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
9. Макарова Т.П., Мрасова В.К., Шакиров И.Д., Сенек С.А., Осипова Н.В. Гемолизико-уремический синдром у детей // *Практ. медицина*. 2006. № 5 (19). С. 18–20.

REFERENCES

1. Ministry of Healthcare of Russia. Hemolytic uremic syndrome: Clinical Guidelines / Union of Pediatricians of Russia. 2014. Retrieved on Oct 22, 2020 from http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/GUC_deti_SIP.v2.pdf.
2. Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al. (2003). Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*, 290 (10), 1360–1370. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
3. Center for Disease Control and Prevention. Hemolytic Uremic Syndrome, Post-diarrheal (HUS). Retrieved on June 11, 2020 from <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hemolytic-uremic-syndrome-post-diarrheal>.
4. Michael M., Elliott E.J., Craig J.C. et al. (2009). Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.*, 53 (2), 259–272. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.038.
5. Srivastava R.N., Moudgil A., Bagga A. et al. (1991). Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr. Nephrol.*, 5 (3), 284–288. doi: 10.1007/bf00867477.
6. Guerin P.J., Brasher C., Baron E. et al. (2003). *Shigella dysenteriae* serotype 1 in west Africa: intervention strategy for an outbreak in Sierra Leone. *Lancet*, 362 (9385), 705–706. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14227-4.
7. Nathanson S., Deschênes G. (2001). Prognosis of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 16 (4), 362–365. doi: 10.1007/s004670100564.
8. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S. et al. (2004). Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am. J. Kidney Dis.*, 43 (6), 976–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010.
9. Makarova T.P., Mrasova V.K., Shakirov I.D., Senek S.A., Osipova N.V. (2006). Hemolytic uremic syndrome in children. *Pract. Medicine*, 5 (19), 18–20. In Russ.

10. Keenswijk W., Degraeuwe E., Dhont E., Raes A., Vande Walle J. Hemolytic uremic syndrome associated with non-Shigatoxin-producing infectious agents: Expanding the Shigatoxin theory // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2019. Vol. 41 (3). P. e179–e181. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
11. May T., Gerard A., Voiriot P. et al. Campylobacter jejuni associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome] // *Presse Med.* 1986. Vol. 15 (17). P. 803–804.
12. Carter J.E., Cimolai N. Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis // *Nephron.* 1996. Vol. 74 (2). P. 489. doi: 10.1159/000189403.
13. Chamovitz B.N., Hartstein A.I., Alexander S.R. et al. Campylobacter jejuni-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter // *Pediatrics.* 1983. Vol. 71 (2). P. 253–256.
14. Soper C.P., Sampson S.A., Velasco N. Renal thrombotic microangiopathy, *Campylobacter gastroenteritis* and anti-cardiolipin antibody // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15 (8). P. 1261–1262. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
15. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: nationwide retrospective study from 1999–2008 // *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16: 285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
16. Bowen E.E., Hangartner R., Macdougall I. Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome associated with pulmonary-renal syndrome // *J. Gen. Intern. Med.* 2016. Vol. 31 (3). P. 353–356. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
17. Smith J.L., Gunther IV N.W. Commentary: Campylobacter and hemolytic uremic syndrome // *Foodborne Pathog. Dis.* 2019. Vol. 16 (2). P. 90–93. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
18. Карпович Г.С., Краснова Е.И., Васюнин А.В. и др. Гемолитико-уремический синдром. Возможная этиологическая роль инфекции, вызванной *Campylobacter* // *Альманах клин. медицины.* 2020. 48. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017.
19. Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // *Нефрология и диализ.* 2015. Т. 17, № 3. С. 242–264.
20. Krysan D.J., Flynn J.T. Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37 (2). P. e15.1–e15.8. doi: 10.1053/ajkd.2001.21359.
21. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией (обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2013. Т. 15, № 2. С. 116–119.
22. World Health Organization. Campylobacter. URL: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/. Дата обращения: 11.06.2020.
23. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated
10. Keenswijk W., Degraeuwe E., Dhont E., Raes A., Vande Walle J. (2019). Hemolytic uremic syndrome associated with non-Shigatoxin-producing infectious agents: Expanding the Shigatoxin theory. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 41 (3), e179–e181. doi: 10.1097/MPH.0000000000001196.
11. May T., Gerard A., Voiriot P. et al. (1986). Campylobacter jejuni associée à un syndrome hémolytique et urémique [Campylobacter jejuni enteritis associated with hemolytic-uremic syndrome]. *Presse Med.*, 15 (17), 803–804.
12. Carter J.E., Cimolai N. (1996). Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis. *Nephron.*, 74 (2), 489. doi: 10.1159/000189403.
13. Chamovitz B.N., Hartstein A.I., Alexander S.R. et al. (1983). Campylobacter jejuni-associated hemolytic-uremic syndrome in a mother and daughter. *Pediatrics*, 71 (2), 253–256.
14. Soper C.P., Sampson S.A., Velasco N. (2000). Renal thrombotic microangiopathy, *Campylobacter gastroenteritis* and anti-cardiolipin antibody. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15 (8), 1261–1262. doi: 10.1093/ndt/15.8.1261-a.
15. Jenssen G.R., Vold L., Hovland E. et al. (2016). Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: nationwide retrospective study from 1999–2008. *BMC Infect. Dis.*, 16, 285. doi: 10.1186/s12879-016-1627-7.
16. Bowen E.E., Hangartner R., Macdougall I. (2016). Campylobacter-associated hemolytic uremic syndrome associated with pulmonary-renal syndrome. *J. Gen. Intern. Med.*, 31 (3), 353–356. doi: 10.1007/s11606-015-3403-6.
17. Smith J.L., Gunther IV N.W. (2019). Commentary: *Campylobacter* and hemolytic uremic syndrome. *Foodborne Pathog. Dis.*, 16 (2), 90–93. doi: 10.1089/fpd.2018.2513.
18. Karpovich G.S., Krasnova E.I., Vasyunin A.V. et al. (2020). The hemolytic uremic syndrome a possible etiological role of *Campylobacter* infection. *Almanac of Clinical Medicine*, 48. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-017. In Russ.
19. Nephrologists research society of Russia (2015). Clinical guidelines on diagnostics and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*, 17 (3), 242–264.
20. Krysan D.J., Flynn J.T. (2001). Renal transplantation after *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 37 (2), e15.1–e15.8. doi: 10.1053/ajkd.2001.21359.
21. Kagan M.Ju. (2013). Pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome (literature review). *Nephrology and Dialysis*, 15 (2), 116–119.
22. World Health Organization. Campylobacter. Retrieved on June 11, 2020 from https://www.who.int/foodsafety/areas_work/foodborne-diseases/campylobacter/en/.
23. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. (2013). Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-

- reactive arthritis // *J. Health Popul. Nutr.* 2013. Vol. 31 (3). P. 299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.
24. Dua K., Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: A review // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2010. Vol. 71 (9). P. 495–498. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Васюнин Александр Васильевич — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Карпов Михаил Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Сурдина Татьяна Геннадьевна — заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск).

Ениватова Лилия Ивановна — врач-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск).

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет».

Образец цитирования: Карпович Г.С., Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпов М.А., Извекова И.Я., Сурдина Т.Г., Ениватова Л.И., Кузнецова В.Г. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с *Campylobacter*-инфекцией у детей: два клинических случая // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 93–107.

associated reactive arthritis. *J. Health Popul. Nutr.*, 31 (3), 299–307. doi: 10.3329/jhpn.v31i3.16515.

24. Dua K., Banerjee A. (2010). Guillain-Barré syndrome: A review. *Br. J. Hosp. Med. (Lon.)*, 71 (9), 495–498. doi: 10.12968/hmed.2010.71.9.78159.

ABOUT THE AUTHORS

Karpovich Gleb Sergeyevich — Assistant, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Vasyunin Aleksandr Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Head, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Karpov Mihail Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Surdina Tatyana Gennadyevna — Deputy Chief Doctor, Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk).

Enivatova Liliya Ivanovna — Emergency Physician, Head, Resuscitation and Intensive Care Department, Children's City Hospital No. 3 (Novosibirsk).

Kuznetsova Vera Gavriilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Infectious Disease Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Karpovich G.S., Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpov M.A., Izvekova I.Ya., Surdina T.G., Enivatova L.I., Kuznetsova V.G. (2020). *Campylobacter*-associated hemolytic uremic syndrome in children: two case histories. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 93–107.

Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии

Стрельцова Е.И.^{1,2}, Пешкова И.В.¹, Саматов И.Ю.^{1,2}, Валеева В.А.¹, Верещагин Е.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (Новосибирск)

Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy

Streletsova E.I.^{1,2}, Peshkova I.V.¹, Samatov I.Yu.^{1,2}, Valeeva V.A.¹, Vereshchagin E.I.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital

АННОТАЦИЯ

Попытки оптимизации диагностики сепсиса и его осложнений привели к созданию концепции Сепсис-3, вступающей в противоречие с основными положениями терапии этого угрожающего состояния, а именно — максимально ранним началом лечения. В свою очередь, внедрение новых методов мониторинга и протезирования функций органов при полиорганной недостаточности не вызвало заметного улучшения результатов терапии сепсиса. Широкое распространение резистентных к антибиотикотерапии штаммов также требует поиска новых подходов в диагностике и терапии сепсиса.

Настоящий обзор призван акцентировать внимание на таком типичном для сепсиса явлении, как абсолютная лимфопения. Многочисленные исследования показывают, что именно лимфопения определяет тяжесть течения сепсиса. Композитные индексы (соотношение нейтрофилы/лимфоциты (neutrophil-lymphocyte count ratio, NLCR) или лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоциты/гранулоциты периферической крови)) являются наиболее надежными критериями в диагностике сепсиса. Кроме того, представленные данные свидетельствуют о том, что коррекция лимфопении достоверно улучшает прогноз при сепсисе. Очевидно, что признание ключевой роли абсолютной лимфопении в патогенезе, диагностике и терапии сепсиса послужит толчком к дальнейшему развитию концепции сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, диагностика, лимфопения, лимфоцитарный индекс.

ABSTRACT

Attempts to optimize the diagnosis of sepsis and its complications have led to the development of Sepsis-3 concept which contradicts the basic provisions of therapy for this threatening condition, namely, the earliest possible onset of the treatment. In turn, the introduction of new methods for monitoring and substitution of organ functions in multiple organ failure did not cause a noticeable improvement in the results of sepsis therapy. The high incidence of antibiotic-resistant strains also requires the search of the new approaches in the diagnosis and therapy of sepsis.

The present review is intended to focus on such a typical sepsis phenomenon as absolute lymphopenia. Numerous studies show that it is lymphopenia that determines the severity of sepsis. Composite biomarkers (the neutrophil-lymphocyte count ratio, NLCR) or lymphocyte index (the lymphocyte/peripheral blood granulocytes ratio)) are the most reliable criteria in sepsis diagnosis. In addition, the presented data suggest that lymphopenia correction significantly improves prognosis in sepsis. It seems clear that the acknowledgment of the absolute lymphopenia's key role in pathogenesis, diagnosis and therapy of sepsis will serve as an impulse for further development of sepsis concept.

Keywords: sepsis, diagnostics, lymphopenia, lymphocyte index.

Поступила 02.04.2020
Принята 28.04.2020

*Автор, ответственный за переписку
Верещагин Евгений Иванович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: eivv1961@gmail.com

Received 02.04.2020
Accepted 28.04.2020

*Corresponding author
Vereshchagin Evgeny Ivanovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: eivv1961@gmail.com

Согласно исследованиям число пациентов с сепсисом составляет примерно 800 000 в год только в США, летальность при сепсисе находится в пределах 30 %, а общая стоимость терапии равна 39 % от всех госпитальных расходов. Только в США сепсис является причиной смерти 210 000 больных в год [1]. Среди существующих проблем терапии больных с сепсисом можно выделить следующие.

Во-первых, повторяющиеся неудачи более 30 клинических исследований за последние несколько лет, базирующихся на гипервоспалительном ответе при сепсисе, свидетельствуют о недостаточности нашего понимания патогенеза сепсиса [2, 3]. Во-вторых, ключевым моментом в терапии сепсиса является ранняя диагностика и максимально ранняя адекватная диагнозу антибактериальная терапия [4]. Принятая концепция Сепсис-2 позволяла поставить диагноз и приступить к адекватной терапии, включая хирургическое лечение, в течение первого часа нахождения в стационаре, однако в последующем была подвергнута справедливой критике за отсутствие точных критериев ранней диагностики и определения фаз септического процесса, что приводило к гипердиагностике в первую фазу и трудности постановки диагноза во вторую. В-третьих, концепция Сепсис-3, делая акцент на признаках полиорганной недостаточности как наиболее достоверных, но поздних признаках сепсиса, вступает в противоречие с главным принципом терапии [5].

Таким образом, сложилась ситуация, когда требуется пересмотр и патогенетических механизмов развития сепсиса, и критериев диагностики, и новых эффективных методов его терапии.

1. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса

Иммунный ответ при сепсисе, согласно современным представлениям, включает две фазы [6, 7]. Первая фаза характеризуется активацией клеток иммунной системы и протекает с преобладанием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), проявляющегося преимущественным синтезом провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1R, B, 8) и других маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина. Наибольший рост уровня провоспалительных медиаторов в кровотоке («цитокиновый шторм») характерен для сепсиса и септического шока, сопровождающихся дисфункцией одного или нескольких органов — полиорганной недостаточностью (ПОН). Вторая фаза септического процесса связана с формированием противовоспалительного ответа [6–8].

According to studies, the number of patients with sepsis amounts approximately for 800 000 per year in the USA alone, the mortality rate for sepsis is within 30%, and the total cost of therapy equals to 39% of all hospital expenses. In the USA alone, sepsis causes 210 000 deaths of patients per year [1]. Among the existing problems in the treatment of patients with sepsis are the following.

First, the recurring failures of more than 30 clinical studies over the past few years based on hyperinflammatory response in sepsis suggest a lack of our understanding of sepsis pathogenesis [2, 3]. Secondly, the key point in sepsis treatment is early diagnosis and the earliest possible antibacterial therapy adequate to the diagnosis [4]. The accepted Sepsis-2 concept allowed to make a diagnosis and begin adequate therapy, including surgery, during the first hour of admission to the hospital, but was subsequently justly criticized for the lack of accurate early diagnosis criteria and determination of septic process phases, which led to overdiagnosis in the first phase and difficulties in making a diagnosis in the second. Thirdly, the Sepsis-3 concept, emphasizing the multiple organ failure symptoms, as the most reliable but late signs of sepsis, contradicts the main principle of therapy [5].

Thus, a situation has arisen when it is required to revise both the pathogenetic mechanisms of sepsis development, its diagnostics criteria, and new effective methods of its therapy.

1. Lymphopenia as the factor defining the severity of sepsis

The immune response in sepsis, according to modern concepts, includes two phases [6, 7]. The first phase is characterized by activation of cells in the immune system and proceeds with predominance of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) which is shown by primary synthesis of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1R, B, 8) and other markers of inflammation — the C-reactive protein (SRP), pro-calcitonin. The largest growth of level of pro-inflammatory mediators in blood flow (“cytokine storm”) is characteristic of sepsis and the septic shock which are followed by the dysfunction of one or several organs — multiple organ failure (MOF). The second phase of septic process is connected with the formation of the anti-inflammatory response [6–8].

Therefore the prospects of sepsis treatment in the initial phase usually are associated with active anti-inflammatory and antibacterial therapy. It is significant that the early prescription of antibacterial

Поэтому перспективы лечения сепсиса в начальной фазе обычно ассоциируются с проведением активной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Показательно, что раннее назначение антибактериальных препаратов и методы патогенетической терапии, практикуемые в последнее время, привели к смещению показателя летальности в фазу именно иммуносупрессии: более 70 % негативных исходов регистрируются после 3-го дня болезни [9].

Именно иммуносупрессия и развивающийся при этом «иммунный паралич» становятся основными причинами летальности в эту фазу сепсиса [10]. Таким образом, если ранее сепсис считался синдромом неконтролируемого воспаления, то сейчас многие авторы именно с иммуносупрессией связывают и тяжесть течения, и резистентность к терапии [11–17].

Именно данные нарушения иммунитета являются главной причиной поздней летальности при сепсисе [18]. Имеется довольно обширная доказательная экспериментальная и клиническая база, свидетельствующая о роли иммунной супрессии также в генезе длительной ПОН [19–22].

Сепсис-индуцированные расстройства врожденного и приобретенного иммунитета нарушают клиренс патогенов и способствуют развитию вторичной инфекции. Об этом говорят результаты аутопсии и функциональные дефекты иммунных эффекторных клеток у пациентов, умерших от сепсиса [23].

Важнейшей чертой сепсис-индуцированной иммуносупрессии является потеря иммунных клеток вследствие апоптоза, включая CD4 и CD8 T, B и фолликулярные дендритные клетки. Клинические исследования показывают, что уровень циркулирующих лимфоцитов падает с самого начала развития сепсиса и остается сниженным в течение последующих 28 сут [6, 24–29].

Причинами лимфопении являются в первую очередь массовая гибель лимфоцитов вследствие активации апоптоза и противовоспалительный ответ.

Апоптоз. Индукция апоптоза лимфоцитов может осуществляться либо путем экспрессии Fas- и ФНО-рецепторов плазматической мембраны («внешний путь»), либо благодаря снижению мембранного потенциала митохондрий («внутренний путь») [30]. Важную роль в этом процессе играют каспазы (ферментная система, относящаяся к цистеиновым протеиназам). Внешний путь апоптоза опосредован каспазой-8, тогда как внутренний — каспазой-9. В завершающей стадии ключевую роль играет уже каспаза-3, в активации

drugs and the methods of pathogenetic therapy, practiced currently, led to lethality rate shift in the immunosuppression phase: more than 70% of negative outcomes are registered after the 3rd day of a disease [9].

It is immunosuppression and the resulting immune paralysis that become the main causes of lethality in this phase of sepsis [10]. Thus, if previously sepsis was considered a syndrome of uncontrolled inflammation, nowadays many authors associate both severity of the course, and resistance to therapy with immunosuppression [11–17].

These disturbances of immunity are the main reason of late lethality in sepsis [18]. There is quite extensive evidential experimental and clinical base testifying to the role of immune suppression and also in genesis of long-term MOF [19–22].

The sepsis-induced disorders of innate and acquired immunity interfere with the clearance of pathogens and contribute to the development of secondary infection. This is evidenced by the results of autopsy and functional defects of immune effector cells in patients who died of sepsis [23].

The most important feature of sepsis-induced immunosuppression is loss of immune cells owing to apoptosis, including CD4 and CD8 T, B and follicular dendritic cells. Clinical studies show that the level of the circulating lymphocytes falls from the onset of sepsis and remains reduced during the subsequent 28 days [6, 24–29].

The causes of lymphopenia are primarily mass death of lymphocytes owing to activation of apoptosis and anti-inflammatory response.

Apoptosis. The induction of apoptosis of lymphocytes can be carried out either by an expression of Fas- and TNF-receptors of plasma membrane (external way), or thanks to decrease in membrane potential of mitochondria (internal way) [30]. An important role in this process is played by caspase (the enzyme system relating to cysteine proteinases). The external way of apoptosis is mediated by caspase-8, whereas internal — by caspase-9. These two enzymes participate in activation of caspase-3 which plays a key role during the critical stage [31]. Laboratory markers of immunocompetent cells apoptosis are: increased expression of proteins CD95 (Fas-receptor) and CD120 (tumor necrosis factor receptor) on plasma membranes, a decrease in membrane potential of mitochondria, an increase in activity of caspases. The main component of a cell interfering apoptosis is Bcl-2 mitochondrial protein whose expression is usually associated with anti-apoptotic activity [32].

которой участвуют два вышеперечисленных фермента [31]. Лабораторными маркерами апоптоза иммунокомпетентных клеток являются: выраженная экспрессия белков CD95 (Fas-рецептор) и CD120 (рецептор к фактору некроза опухоли) на плазматических мембранах, снижение мембранного потенциала митохондрий, повышение активности каспаз. Основным компонентом клетки, препятствующим апоптозу, является митохондриальный белок Bcl-2, экспрессия которого обычно ассоциируется с анти-апоптотической активностью [32].

Активация апоптоза при сепсисе осуществляется обоими путями, при этом разрушению подвергаются преимущественно лимфоциты, а также дендритные и эпителиальные клетки [33]. Развитие лимфопении относится к одному из ранних проявлений апоптоза при сепсисе, причем активация процессов апоптоза лимфоцитов крови отмечается при сепсисе у пациентов различных возрастных групп [34]. Клетками, обладающими устойчивостью к апоптозу, являются Т-регуляторные лимфоциты (Treg). Уровень их при сепсисе значительно увеличивается как в крови, так и в тканях [35, 36]. Повышение уровня Treg сопровождается супрессивным влиянием как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, что, в частности, проявляется подавлением пролиферативной и функциональной активности эффекторных Т-клеток.

Апоптоз клеток иммунной системы регистрируется не только в крови, но и в различных лимфоидных органах — селезенке, лимфатических узлах, тимусе, а также в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани. Снижение количества лимфоцитов в стенке кишечника способствует транслокации бактерий в системный кровоток и увеличению вероятности развития вторичных инфекций [37], при этом выраженность апоптоза лимфоцитов прямо коррелирует с тяжестью септического процесса и степенью иммуносупрессии [38].

Противовоспалительный ответ. Это состояние (CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) по R. Bone (1996)) характеризуется экспрессией противовоспалительных цитокинов (в первую очередь IL-10 и IL-6) и рецепторных антагонистов провоспалительных цитокинов в более поздние сроки с момента инициации ответа. Противовоспалительный ответ при сепсисе возникает практически одновременно с развитием синдрома системного воспалительного ответа (SIRS — systemic inflammatory response syndrome). CARS стал объяснением дефектов адаптивного иммунитета, включая нарушение антиген-презентирующей функции, дисфунк-

Activation of apoptosis in sepsis is carried out in both ways, when mainly lymphocytes, as well as dendritic and epithelial cells are exposed to destruction [33]. Development of lymphopenia belongs to one of the early manifestations of apoptosis in sepsis, and the activation of blood lymphocytes' apoptosis is observed in sepsis in patients of various age groups [34]. The cells having resistance to apoptosis are T-regulatory lymphocytes (Treg). In sepsis their level increases significantly both in blood, and in tissues [35, 36]. An increase in Treg level is accompanied by a suppressive influence on both innate and adaptive immunity that, in particular, is manifested by suppression of proliferative and functional activity of effector T-cells.

Apoptosis of the immune system cells is registered not only in blood, but also in various lymphoid organs like the spleen, lymph nodes, thymus and also in the lymphoid tissue associated with intestine. A decrease in quantity of lymphocytes in intestinal wall promotes bacterial translocation to systemic circulation and an increase in the likelihood of secondary infections [37], while the intensity of lymphocytes apoptosis directly correlates with severity of septic process and the degree of immunosuppression [38].

Anti-inflammatory response. This state (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome according to R. Bone (1996)) is characterized by the expression of anti-inflammatory cytokines (primarily IL-10 and IL-6) and receptor antagonists of pro-inflammatory cytokines at a later date after the initiation of the response. The anti-inflammatory response in sepsis arises almost simultaneously with development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). CARS has become an explanation for defects of adaptive immunity, including impaired antigen presenting function, macrophage dysfunction, impaired T-cell proliferation, activation of apoptosis of lymphocytes and dendritic cells [39].

There are numerous data on the relationship between the level of IL-6, IL-10 in blood and the risk of infection in postoperative period, that is associated with formation of the anti-inflammatory response in the late postoperative period due to the high IL-10 level. IL-10 dose-dependently disrupted the response of T-lymphocytes to various mitogens, downregulated the secretion of IL-2 and IFN- γ . Moreover, a decrease in functionality of T-lymphocytes was combined with an increase in CD4+, CD25+ Tregs as is observed in sepsis [40].

цию макрофагов, нарушение процесса пролиферации Т-клеток, активацию апоптоза лимфоцитов и дендритных клеток [39].

Имеются многочисленные данные о связи между содержанием IL-6, IL-10 в крови и риском развития инфекции в послеоперационном периоде, что связано с формированием противовоспалительного ответа в поздний послеоперационный период за счет высокого уровня IL-10. IL-10 дозозависимо нарушал ответ Т-лимфоцитов на различные митогены, уменьшал секрецию IL-2 и ИФН- γ . Более того, снижение функциональности Т-лимфоцитов сочеталась с увеличением CD4+, CD25+ Treg, как это и наблюдается при сепсисе [40].

Одним из результатов экстремального миелопоэза является появление миелоидных супрессорных клеток в костном мозге, во вторичных лимфоидных органах и в органах ретикуло-эндотелиальной системы [41]. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) — гетерогенная популяция клеток, которые способны к подавлению ответа Т-клеток за счет продукции IL-10, TNF- α , iNOS, аргиназы и активных форм кислорода [42]. Активность подобных клеток напрямую коррелирует с иммунной супрессией [15, 43, 44].

Кроме того, было показано на относительно небольшой когорте пациентов, что персистирующая ПОН, определяемая по сохранению показателя SOFA более 5 баллов, характеризуется увеличением содержания клеток с фенотипом HLA-DR–/CD11 β + /CD14+ /CD33+ и увеличением концентрации противовоспалительного цитокина IL-10, что ассоциируется с иммунной супрессией у пациентов [45]. При воспалении выброс MDSC и аналогов резко возрастает в силу действия таких специфических молекулярных структур, как DAMP (danger-associated molecular patterns) и PAMP (pathogen-associated molecular patterns) с экстремальной реорганизацией миелопоэза [46, 47].

Среди иммунных клеток, ответственных за развитие сепсиса, макрофаги и гранулоциты изучены наиболее полно, тогда как роль Т-лимфоцитов в целом и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в частности описана значительно меньше. В эксперименте в тканях селезенки и крови отмечено значительное снижение общего содержания Т-клеток, хотя относительное и абсолютное содержание CD4+, CD25+ Treg, как правило, повышается в крови и большинстве органов. Если в селезенке и CD4+, и CD8+ достоверно снижены (45 и 36 % соответственно) через 20 ч после моделирования сепсиса, то относительное число Treg было увеличено в 1.6 раза. Можно сделать вывод, что Treg более устойчивы к

One of results of the emergency myelopoiesis is the appearance of myeloid suppressor cells in bone marrow, in secondary lymphoid organs and in organs of mononuclear phagocyte system [41]. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are heterogeneous population of cells which are capable of suppressing T-cells response through the production of IL-10, TNF- α , iNOS, arginase and reactive oxygen intermediates [42]. The activity of similar cells directly correlates with immune suppression [15, 43, 44].

Besides, it was shown on rather small cohort of patients that the persistent MOF defined by the maintenance of the SOFA score above 5 points is characterized by an increase in content of cells with HLA-DR– / CD11 β + /CD14+ /CD33+ phenotype and an increase in concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-10, which is associated with immune suppression in patients [45]. In inflammation the release of MDSC and the analogs sharply increases owing to the action of such specific molecular structures as DAMP (danger-associated molecular patterns) and PAMP (pathogen-associated molecular patterns) the with the extreme reorganization of myelopoiesis [46, 47].

Among the immune cells responsible for the development of sepsis, macrophages and granulocytes are most fully studied, while the role of T-lymphocytes in general and both subpopulations of T- and B-lymphocytes in particular is much less described. In the experiment in spleen tissues and blood the considerable decrease in the total count of T-cells is noted, though as a rule, the relative and absolute content of CD4+, CD25+ Tregs, increases in blood and most body organs. If both CD4+ and CD8+ were significantly reduced in the spleen (45 and 36% respectively) 20 h after sepsis modeling, then the relative count of Tregs was increased by 1.6 times. It is possible to draw a conclusion that Tregs are more resistant to lymphocyte-toxic factors of sepsis [48]. The role of Tregs in the outcome of sepsis has not been definitively clarified, however, there are data proving that an increase in relative and absolute Treg count in blood increases risk of lethality [49, 50].

Specifically, in septic shock the concentration of IL-6 and IL-1 in blood serum, as well as the Treg percentage in CD4+ T-lymphocyte population was reliably higher than in patients without septic shock. Hemoperfusion using B polymyxin sorbent significantly reduced both the Treg number and the IL-10 concentration. Moreover, 24 h after sorption it was in surviving patients that significantly lower Treg

лимфоцит-токсическим факторам сепсиса [48]. Роль Treg в исходе сепсиса окончательно не уточнена, однако есть данные о том, что увеличение относительного и абсолютного содержания в крови Treg повышает риск летальности [49, 50].

В частности, при септическом шоке концентрация IL-6 и IL-1 в сыворотке крови, а также процент Treg в популяции CD4+ Т-лимфоцитов была достоверно выше по сравнению с пациентами без септического шока. Гемоперфузия с использованием сорбента полимиксина В достоверно снижала и число Treg, и концентрацию IL-10. Более того, через 24 часа после сорбции именно у выживших пациентов отмечались достоверно более низкие значения Treg, а также IL-6 и IL-10 по сравнению с умершими [51].

Очевидно, что, кроме противовоспалительного ответа и апоптоза лимфоцитов, к иммуносупрессии ведут также миелосупрессия, кишечная и/или общая нутритивная недостаточность. Любая из перечисленных выше причин сама по себе способна вызвать иммуносупрессию в целом и лимфопению в частности. Однако в клинической практике почти всегда имеет место совместное действие перечисленных факторов.

2. Лимфопения как точный диагностический критерий

Очевидно, что ранняя диагностика является ключевым фактором в достижении положительного результата терапии сепсиса, и именно критерии Сепсис-2 произвели революцию в ранней диагностике сепсиса. Напротив, признаки органной дисфункции никак нельзя отнести к критериям ранней диагностики, что и делает концепцию Сепсис-3 даже более уязвимой для критики. Вместе с тем ряд авторов полагают, что комбинации известных биомаркеров открывают новые возможности для ранней диагностики сепсиса. Например, в исследовании L. Ljungström et al. [52] авторы использовали критерии диагностики, принятые в концепциях Сепсис-2 и Сепсис-3, — прокальцитонин (ПКТ), СРБ, лактат, а также отношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR)). В частности, уровень биомаркеров, соответствующих критериям концепции Сепсис-2, исследовался в группе пациентов с верифицированной бактериемией и сравнивался с группой пациентов в критическом состоянии, но без верифицированной бактериемии. По всем четырем биомаркерам были отмечены достоверные различия ($p < 0.001$). Для диагностики бактериального сепсиса NLCR продемонстрировал наиболее высокий AUC (площадь под ROC-кривой) (0.68; 95%

values, as well as IL-6 and IL-10 were observed in comparison with the deceased [51].

It is obvious that in addition to the anti-inflammatory response and the apoptosis of lymphocytes, the myelosuppression, intestinal and/or common nutritional deficiency also lead to immunosuppression. Any of the above reasons can in itself cause immunosuppression in general and lymphopenia in particular. However, in clinical practice, the combined action of these factors almost always takes place.

2. Lymphopenia as the exact diagnostic criterion

It is apparent that early diagnosis is a key factor in achievement of positive therapeutic results in sepsis, and it was the Sepsis-2 criteria that made a revolution in early detection of sepsis. On the contrary, symptoms of organ dysfunction can in no way be attributed to the criteria of early diagnosis, which makes the Sepsis-3 concept even more vulnerable for criticism. At the same time, a number of authors believe that combinations of the known biomarkers open new opportunities for early diagnosis of sepsis. For example, in a study by L. Ljungström et al. [52] used the diagnostic criteria adopted in the concepts of Sepsis-2 and Sepsis-3 — procalcitonin (PCT), CRP, lactate and also the neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR). In particular, the level of the biomarkers that meet the criteria of the Sepsis-2 concept was studied in the group of patients with verified bacteremia and compared with a group of patients in critical condition, but without verified bacteremia. Significant differences were noted for all four biomarkers ($p < 0.001$). For diagnosis of bacterial sepsis NLCR showed the highest AUC (the area under a ROC-curved line) (0.68; 95% confidence interval (CI) 0.65–0.71), much higher than PCT ($p = 0.019$; AUC 0.64; CI 95% 0.61–0.67), CRP ($p < 0.001$; AUC 0.57; CI 95% 0.54–0.60) and blood lactate ($p < 0.001$; AUC 0.57; CI 95% 0.54–0.60). Moreover, NLCR equal 3.0 showed the highest sensitivity (0.96) as a diagnostic criterion of sepsis. Thus, authors emphasize the neutrophil-lymphocyte count ratio is the most sensitive marker for early diagnosis of sepsis.

For the first time the neutrophil-lymphocyte count ratio was offered by R. Zahorec [53] as an alternative to the standard criteria of sepsis according to R. Bone. Studies of this period showed that no SIRS biomarker can meet all requirements, whereas the combination of biomarkers can accelerate diagnostics and be used for assessment of treatment

доверительный интервал (ДИ) 0.65–0.71), значительно выше, чем ПКТ ($p = 0.019$; AUC 0.64; 95% ДИ 0.61–0.67), СРБ ($p < 0.001$; AUC 0.57; 95% ДИ 0.54–0.60) и лактат крови ($p < 0.001$; AUC 0.57; 95% ДИ 0.54–0.60). Более того, NLCR, равный 3.0, показал наивысшую чувствительность (0.96) как диагностический критерий сепсиса. Таким образом, авторы подчеркивают, что именно отношение нейтрофилов к лимфоцитам является наиболее чувствительным маркером для ранней диагностики сепсиса.

Впервые соотношение нейтрофилы/лимфоциты было предложено R. Zahorec [53] как альтернатива общепринятым критериям сепсиса по R. Bone. Исследования этого периода показали, что ни один биомаркер SIRS не может удовлетворить всем требованиям, тогда как комбинация биомаркеров может и ускорить диагностику, и использоваться для оценки качества лечения, что в конечном итоге и приведет к прогрессу в терапии сепсиса [53]. В исследовании R. Zahorec [53] было показано, что тяжесть течения сепсиса и септического шока, оцениваемая по SOFA и APACHE II, определялась выраженными лимфопенией и нейтрофилией, что и послужило стимулом к созданию NLCR как нового композитного маркера бактериемии и сепсиса.

В последующем NLCR был описан также как предиктор бактериемии; напротив, низкие (<3.0) значения могут быть использованы для исключения бактериемии. Более того, информативность NLCR в диагностике бактериемии достоверно превосходила СРБ ($p = 0.029$), лейкоцитоз ($p < 0.01$) и содержание гранулоцитов ($p < 0.01$) [54–57].

NLCR оказался эффективен даже у глубоко недоношенных детей (масса тела при рождении ≤ 1500 г и/или ≤ 32 нед гестации). Чувствительность этого показателя составила 0.73, а специфичность 0.78, что достоверно превысило диагностическую значимость СРБ [58].

Отмечена корреляция между NLCR и продолжительностью пребывания в ОРИТ [58]. В другом исследовании с участием 150 пациентов с септическим шоком было показано, что увеличение NLCR в первые 5 сут сопровождалось ростом поздней летальности при сепсисе [59].

Высокая диагностическая ценность отношения нейтрофилов к лимфоцитам была показана также в исследовании В.А. Валеевой и соавт. [60]. Определение диагностических маркеров сепсиса согласно концепциям Сепсис-2 и Сепсис-3, а также IL-1Ra, ФНО- α и IL-1 β проводили на 1-е, 3-е и 7-е сутки после поступления в ОРИТ взрослых пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о невысокой диагностической ценности такого

quality, that eventually will lead to progress in sepsis therapy [53]. In R. Zahorec's research [53] it was shown that the severity of sepsis and septic shock assessed by SOFA and APACHE II was defined by the pronounced lymphopenia and neutrophilia, which served as an incentive to the creation of NLCR as a new composite marker of bacteremia and sepsis.

Subsequently the NLCR was also described as a bacteremia predictor; on the contrary, low (<3.0) values can be used to exclude bacteremia. Moreover, the informative value of NLCR in diagnosis of bacteremia reliably exceeded CRP ($p = 0.029$), leukocytosis ($p < 0.01$) and granulocyte count ($p < 0.01$) [54–57].

NLCR was effective even in extremely premature infants (body weight at birth ≤ 1500 g and/or ≤ 32 weeks of gestation). The sensitivity of this indicator was 0.73, and specificity was 0.78, that significantly exceeded the diagnostic importance of CRP [58].

The correlation between NLCR and the length of ICU stay [58] was noted. In another study involving 150 patients with septic shock it was shown that increase in NLCR in the first 5 days was accompanied by an increase in late sepsis lethality [59].

The high diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte count ratio was shown also in V.A. Valeeva's et al. study [60]. The evaluation of diagnostic markers of sepsis according to the Sepsis-2 and Sepsis-3 concepts, as well as IL-1Ra, TNF- α and IL-1 β were carried out on the 1st, 3rd and 7th days after admission of adult patients to ICU. The results obtained testify to the low diagnostic value of such indicator as leukocytosis (appearance of myeloblasts). The diagnostic value of an acute phase proteins pro-calcitonin and CRP on admission to the hospital was 64 and 82% respectively. Evaluation of TNF- α and IL-1 β was efficient only on the first day, however, by the 3rd day their diagnostic value considerably decreased. High concentration of IL-1Ra (1000–6000 pg/ml) in general can be regarded only as a predictor of a lethal outcome. The neutrophil-lymphocyte count ratio has reliably changed on the 1st day and was the only marker with close to the absolute efficiency in the diagnosis of sepsis, and remained the high-informative diagnostic criterion of it throughout the entire period of observation. The lymphocytes and granulocytes relative count ratio in peripheral blood was the most reliable criterion of sepsis irrespective of severity, terms and existence of hemodynamic disturbances. For lymphocyte index value of 0.17 the

показателя, как лейкоцитоз (появление незрелых форм лейкоцитов). Диагностическая ценность белков острой фазы прокальцитонина и СРБ при поступлении в стационар составила 64 и 82 % соответственно. Оценка ФНО- α и IL-1 β оказалась эффективной только на первые сутки, однако к 3-м суткам их диагностическая ценность значительно снижалась. Высокая концентрация IL-1Ra (1000–6000 пг/мл) вообще может расцениваться только как предиктор летального исхода. Единственным маркером, имеющим близкую к абсолютной эффективность в диагностике сепсиса, оказалось соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, которое было достоверно изменено в 1-е сутки и оставалось высокоинформативным диагностическим критерием сепсиса на протяжении всего периода наблюдения. Соотношение относительного содержания лимфоцитов и гранулоцитов в периферической крови оказалось наиболее достоверным критерием сепсиса независимо от тяжести, сроков и наличия гемодинамических нарушений. Для значений лимфоцитарного индекса 0.17 чувствительность этого маркера в диагностике сепсиса составила 0.97, а специфичность 0.95. Авторы объясняют это тем, что активация нейтрофильного звена при системном воспалении, отмечаемая с первых секунд как «респираторный взрыв», поддерживается усиленной продукцией нейтрофилов, которая может увеличиваться в сотни раз. Напротив, для лимфоцитарного звена характерна массовая гибель через активацию механизмов апоптоза на фоне нарушения воспроизводства лимфоцитов, чем и объясняется относительная (92 % случаев) и абсолютная (75 % случаев) лимфопения на первом этапе наблюдения.

Впрочем, лимфопения сама по себе также является точным и ранним диагностическим критерием сепсиса. В ряде исследований отмечено, что умершие септические пациенты имели постоянно сниженный уровень популяций Т- и В-клеток в течение первой недели после постановки диагноза «сепсис» [61–63]. Более того, полученные результаты свидетельствуют о том, что абсолютная лимфопения на 4-й день после развития критического состояния была предиктором 28-суточной летальности [64], и именно абсолютная лимфопения является наилучшим предиктором bacteremia по сравнению с общепринятыми маркерами инфекции [65]. В частности, содержание лимфоцитов достоверно превосходило по информативности в диагностике bacteremia лейкоцитоз ($p < 0.01$) и содержание гранулоцитов ($p < 0.01$), однако не отличалось от уровня СРБ ($p = 0.055$). Таким образом, как абсолютная лимфопения, так и соотношение нейтро-

sensitivity of this marker in sepsis diagnosis was 0.97, and the specificity — 0.95. Authors explain it with the fact that the activation of neutrophilic link in systemic inflammation noted from first seconds as respiratory burst is supported by an enhanced production of neutrophils which can increase hundreds of times. On the contrary, the mass death through activation of apoptosis mechanisms together with the impaired reproduction of lymphocytes is characteristic of lymphocytic component of the immune system, which explains relative (92% of cases) and absolute (75% of cases) lymphopenia on the first stage of observation.

However, lymphopenia itself is also an accurate and early diagnostic criterion of sepsis. In a number of studies it was noted that the deceased septic patients had permanently reduced T- and B-cell populations during the first week after getting diagnosis of sepsis [61–63]. Moreover, the results obtained show that the absolute lymphopenia on the 4th day after development of critical condition was a predictor of 28-day lethality [64], and it is the absolute lymphopenia that serves the best predictor of bacteremia in comparison with the standard markers of infection [65]. In particular, the lymphocytes count reliably exceeded the informative value of leukocytosis ($p < 0.01$) and the granulocytes count ($p < 0.01$) in the diagnosis of bacteremia, however, did not differ from the CRP level ($p = 0.055$). Thus, both the absolute lymphopenia, and the neutrophil-lymphocyte count ratio were the most accurate tool in the diagnosis of sepsis.

3. Lymphopenia as the object of therapy

Attempts to make emphasis on the elimination of lymphopenia and immunosuppression in sepsis therapy were undertaken repeatedly. Unfortunately, the majority of researches focused on direct immunostimulation. But as a rule, immunostimulation is accompanied by a reduction in the immunocompetent cells' lifespan, these methods did not possess reliable efficacy. Other restriction is that the immunostimulating therapy should only be used during the immunoparesis phase. Therefore, before raising the question of immunostimulation, precise criteria for identification of these patients are necessary [64]. It is obvious that the most reliable clinical criterion is the persistent lymphopenia, and to single these patients out is necessary not so much for assessment of mortality risk, but to define the indications and methods of lymphocyte-oriented therapy aimed at elimination of lymphopenia [65].

Basically, nowadays the main safe directions are therapy of intestinal and/or nutritional defi-

филов и лимфоцитов оказались наиболее точным инструментом в диагностике сепсиса.

3. Лимфопения как объект терапии

Попытки сделать акцент в терапии сепсиса именно на устранении лимфопении и иммуносупрессии предпринимались неоднократно. К сожалению, большинство исследований сводилось к прямой иммуностимуляции. Но поскольку иммуностимуляция сопровождается, как правило, сокращением срока жизни иммунокомпетентных клеток, достоверной эффективностью эти методы не обладали. Другим ограничением является то, что иммуностимулирующая терапия должна применяться только в фазу иммунопараза. Поэтому прежде чем ставить вопрос об иммуностимуляции, необходимы точные критерии идентификации этих пациентов [64]. Очевидно, что наиболее достоверным клиническим критерием является персистирующая лимфопения, и выделение пациентов с ней необходимо не столько для оценки риска летальности, сколько для определения показаний и методов лимфоцит-ориентированной терапии, направленной на устранение лимфопении [65].

По существу, основными безопасными направлениями в настоящее время являются терапия кишечной и/или нутритивной недостаточности, в том числе с помощью иммунопитания, торможение апоптоза лимфоцитов, цитокинотерапия и восстановление функций костного мозга с помощью колониестимулирующих факторов [66]. Не теряют свою актуальность исследования эффективности тимозина и его аналогов при сепсисе. В частности, последние работы показали, что использование тимозина- $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) улучшало экспрессию HLA-DR на моноцитах, снижало частоту повторных инфекций и летальность при сепсисе [67].

Кишечная и/или нутритивная недостаточность. Кишечник, будучи крайне уязвимым органом при критических состояниях в силу особенностей кровоснабжения, может стать главным источником инфицирования и/или транслокации эндотоксина [68]. Клинические находки подтверждены экспериментальными работами, которые выявили положительную корреляцию между степенью транслокации эндотоксина через кишечную стенку и инфильтрацией гранулоцитов в печени и концентрацией лейкоцитарной миелопероксидазы [69]. Поэтому защите кишечника уделяется в последние годы исключительно важное значение. Но кишечник также является важнейшим органом в плане формирования иммунного ответа, пролиферации, созревания и функционирования как моноцитов и дендритных клеток, так и практически всех субпопуляций лимфо-

циency, including immunonutrition, inhibition of apoptosis of lymphocytes, cytokine therapy and restoration of bone marrow functions by using colony-stimulating factors [66]. Researches of efficacy of thymosin and its analogs in sepsis do not lose their relevance. In particular, the latest studies showed that the use of thymosin- $\alpha 1$ (T $\alpha 1$) improved the HLA-DR expression on monocytes, reduced the frequency of reinfections and lethality in sepsis [67].

Intestinal and/or nutritional deficiency. The intestine, being an extremely vulnerable organ in critical conditions owing to the peculiarities of blood supply, can become the main source of infection and/or translocation of endotoxin [68]. Clinical findings are confirmed with experimental studies which revealed a positive correlation between the degree of endotoxin translocation through the intestinal wall, and granulocyte infiltration in liver, and leukocytic myeloperoxidase concentration [69]. Therefore, in recent years the protection of the intestine is given the extreme importance. But the gut is also the major organ in terms of the formation of the immune response, proliferation, maturation and functioning of both monocytes and dendritic cells, and practically all subpopulations of lymphocytes. According to various estimates the absolute majority of immunocompetent cells are in a zone of splanchnic blood circulation, therefore intestinal and/or nutritional deficiency is usually accompanied by lymphopenia. The nutritional status also defines the process of apoptosis of the immunocompetent cells, and influences their maturation. Moreover, the lymphopenia is considered as an objective sign of nutritional and/or intestinal deficiency [70].

Therefore, speaking about nutrition functions in sepsis, it is necessary to mind protection of the intestine. It is known that the early enteral nutrition (EEN) possesses enteroprotective action. In the group of patients with sepsis on EEN, reliably lower count of endotoxin in blood serum was noted, mechanical ventilation terms, the length of stay in the ICU and hospitalization duration were reduced [71–73]. Unfortunately, the early enteral nutrition is still perceived not so much as the therapeutic measure for the gut, but as a source of vitamins, protein and calories [74]. It is evident, that it is necessary to search the components of early nutrition capable to accelerate the recovery and integrity of the intestinal barrier and its immune functions.

One of the most important nutrients that specify both severity of lymphocytes' apoptosis, and

цитов. По различным оценкам абсолютное большинство иммунокомпетентных клеток находится именно в зоне спланхического кровообращения, поэтому кишечная и/или нутритивная недостаточность, как правило, сопровождается лимфопенией. Нутритивный статус определяет и процесс апоптоза иммунокомпетентных клеток, и влияет на их созревание. Более того, именно лимфопения считается объективным признаком нутритивной и/или кишечной недостаточности [70].

Следовательно, говоря о функциях питания при сепсисе, необходимо помнить в том числе о защите кишечника. Известно, что энтеропротективным действием обладает раннее энтеральное питание (РЭП). В группе больных сепсисом, в которой использовалось РЭП, отмечалось достоверно более низкое содержание эндотоксина в сыворотке крови, сокращались сроки ИВЛ, пребывание в ОРИТ и сроки госпитализации [71–73]. К сожалению, раннее энтеральное питание по-прежнему воспринимается не столько как лечебная мера для кишечника, сколько как источник витаминов, белка и калорий [74]. Очевидно, что необходим поиск компонентов раннего питания, способных ускорить восстановление и целостность кишечного барьера и его иммунные функции.

Одним из наиболее важных нутриентов, определяющих и выраженность апоптоза лимфоцитов, и скорость их созревания, является аминокислота глутамин. Хотя большинство работ было посвящено роли глутамина в анаболических процессах, в настоящий момент набирает силу новая парадигма, в которой глутамин рассматривается как ключевое звено в модуляции стресса и апоптоза [75].

В частности, инкубация клеток в среде без глутамина приводила к апоптозу этих клеток. Характерно, что сам по себе дефицит глутамина сопровождается оксидантным стрессом в связи с нарушением синтеза внутриклеточного глутатиона, однако блокада оксидантного стресса не приводила к предотвращению программированной гибели. Следовательно, согласно [76], глутамин входит в систему защиты от апоптоза. Также было показано, что глутамин входит в систему защиты от апоптоза, контролируя активацию каспаз, в частности, каспазы-8 [77].

Иммунотерапия. Цитокиноterapia, в частности препаратами интерферона (ИФН) гамма и альфа-2b, однозначно показана при врожденных или приобретенных дефектах в системе интерферонов, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных моле-

their maturation rate is amino acid glutamine. Though the majority of works was devoted to glutamine role in anabolic processes, a new paradigm in which glutamine is considered a key element in modulation of stress and apoptosis is currently gaining strength [75].

In particular, the incubation of cells in glutamine free medium led to the apoptosis of these cells. It is characteristic that the deficiency of glutamine in itself is accompanied by an oxidative stress connected with the disturbance of intracellular glutathione synthesis, however, the blocking of oxidative stress did not lead to prevention of the programmed death. Therefore, according to [76], glutamine is a part of the apoptosis defense system. Also it was shown that glutamine is included into the apoptosis defense system, controlling caspases' activation, in particular, caspase-8 [77].

Immunotherapy. Cytokine therapy, in particular gamma and alpha-2b interferon (IFN) preparations, is clearly indicated in congenital or acquired defects of interferon system, as numerous researches testify to. Congenital defects of IFN type I are associated with mutations of the genes responsible for their synthesis, which leads to a deficiency of various molecules involved in the activation of genes responsible for synthesis of IFN- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1) and the low IFN- α/β level. Deficiency of IFN- γ , defects of its IFNGR receptor (IFN- γ R1), and deficiency of IL-12 playing an important role in regulation of IFN- γ [78] have been described and nuanced. Congenital disturbances in the IFN system lead to the emergence of severe infection, often resulting in fatal outcome. Replacement therapy with IFN- α 2b or IFN- γ is indicated in such patients.

Thus, the use of interferons is considered a promising direction [79]. However, given the phenotypic diversity of the immune response to infection, a number of authors are very pessimistic about the modern possibilities of immunotherapy [80]. Indeed, clinical studies have proven a decrease in lethality only with the use of immunoglobulins G, M and A [9].

Modulation of apoptosis. It is obvious that pathological activation of apoptosis in sepsis requires targeted correction. The anti-apoptotic therapy preventing death of lymphocytes successfully increased survival during the experiment [81], therefore, it is regarded as a promising direction of research [82, 83].

кул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН- α/β (STAT1, UNC93 B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1), и низкому уровню ИФН- α/β . Описаны и уточнены дефицит ИФН- γ , дефекты его рецептора IFNGR (ИФН- γ R1) и дефицит IL-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН- γ [78]. Врожденные нарушения в системе ИФН ведут к возникновению тяжелой инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН- $\alpha 2b$ или ИФН- γ .

Таким образом, использование интерферонов считается перспективным направлением [79]. Однако, учитывая фенотипическое разнообразие иммунного ответа на инфекцию, ряд авторов весьма пессимистично относятся к современным возможностям иммунотерапии [80]. Действительно, клиническими исследованиями доказано снижение летальности только при применении иммуноглобулинов классов G, M и A [9].

Модуляция апоптоза. Очевидно, что патологическая активация апоптоза при сепсисе нуждается в целенаправленной коррекции. Антиапоптотическая терапия, предотвращающая гибель лимфоцитов, успешно увеличивала выживаемость в эксперименте [81], поэтому рассценивается как многообещающее направление исследований [82, 83].

Подходы к терапии, направленной на подавление процессов апоптоза, различны и включают воздействие на разные этапы — от взаимодействия патогенов с рецепторами клеток до активации систем каспаз. Перспективным представляется проведение цитокинотерапии IL-7 и IL-15, в результате чего отмечается улучшение функциональной активности и пролиферативной способности Т-лимфоцитов, а также повышение их резистентности к апоптозу [84–88].

По-прежнему актуальными являются исследования экстракорпоральных методов лечения сепсиса. Относительно новое направление — нейтрализация IL-10 с помощью сорбционных технологий. Как уже было сказано, в ряде работ была показана положительная корреляция между содержанием Treg и IL-10. Нейтрализация в экспериментальной модели сепсиса IL-10 восстанавливала содержание CD4+ Т-клеток в селезенке и достоверно улучшала выживаемость [89]. Ранее была упомянута работа, в которой гемоперфузия на колонке с иммобилизованным полимиксином В также снижала и число Treg, и концентрации IL-6 и IL-10, что в последующем отразилось положительно на результатах терапии. Таким образом, нейтрализация IL-10 может

The approaches to therapy aimed at suppression of apoptosis processes are various and include impact at different stages, i.e. from interaction of pathogens with cells receptors to the activation of caspases' systems. Cytokine IL-7 and IL-15 therapy seems promising, and results in the improvement of functional activity and proliferative ability of T-lymphocytes, as well as an increase in their resistance to apoptosis [84–88].

Researches on extracorporeal methods of sepsis treatment are still relevant. A rather new direction is neutralization of IL-10 by means of sorption technologies. As told before, in a number of works the positive correlation in Treg and IL-10 levels was shown. Neutralization of IL-10 in experimental model of sepsis restored the CD4+ T-cells count in the spleen and significantly improved the survival [89]. Earlier a work was mentioned in which hemoperfusion on a column with the immobilized polymyxin B also reduced both the Treg number, and concentration of IL-6 and IL-10, which subsequently had a positive effect on therapy results. Thus, neutralization of IL-10 can be considered as a promising strategy in overcoming immunosuppression in sepsis [50].

CONCLUSION

On the basis of the above mentioned study it is possible to draw the following conclusions:

1. The phenomena of lymphopenia and immunoparesis are typical for sepsis and persistent MOF. Immunoparesis as such, and lymphopenia in particular, are the consequence of a critical condition, for example, severe injury. In turn, the severe lymphopenia later on determines the severity and outcome of the critical condition.
2. Lymphopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio are the objective and most sensitive diagnostic criteria of sepsis.
3. Further progress in the treatment of critical conditions in general and sepsis in particular is associated with the development and implementation of technologies for overcoming lymphopenia and, accordingly, immunoparesis. In turn, the definition of lymphopenia as one of the important therapy targets will accelerate clinical trials.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

рассматриваться как перспективная стратегия в преодолении иммуносупрессии при сепсисе [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Для сепсиса и персистирующей ПОН типичны явления лимфопении и иммунопараза. Сам по себе иммунопарез, и в частности лимфопения, является следствием критического состояния, например, тяжелой травмы. В свою очередь, в дальнейшем выраженная лимфопения определяет тяжесть и исход критического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drewry A.M., Samra N., Skrupky L.P. et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality // *Shock*. 2014. Vol. 42 (5). P. 383–391. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234.
2. Opal S.M. The current understanding of sepsis and research priorities for the future // *Virulence*. 2014. Vol. 5 (1). P. 1–3. doi: 10.4161/viru.26803.
3. Ulloa L., Brunner M., Ramos L., Deitch EA. Scientific and clinical challenges in sepsis // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15 (16). P. 1918–1935.
4. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock // *Chest*. 2009. Vol. 136 (5). P. 1237–1248.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41 (2). P. 580–637.
6. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348 (2). P. 138–150.
7. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство, 2017. 408 с.
8. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Бойчук С.В., Ризванов А.А. Сепсис и апоптоз // *Гены и клетки*. 2016. Т. 11, № 4. С. 18–21.
9. Белобородов В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции // *Вестн. интенсивной терапии*. 2010. № 4. С. 3–8.
10. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. P. 260–268.
11. Munford R.S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163 (2). P. 316–321.
12. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *N. Eng. J. Med.* 2013. Vol. 369 (9). P. 840–851.
13. Ward P.A. Immunosuppression in sepsis // *JAMA*. 2011. Vol. 306 (23). P. 2618–2619.
14. Dilek N., de Silly R.V., Blanco G., Vanhove B. Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and

2. Лимфопения и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови являются объективным и наиболее чувствительным диагностическим критерием сепсиса.

3. Дальнейший прогресс терапии критических состояний в целом и сепсиса в частности связан с развитием и внедрением технологий преодоления лимфопении и, соответственно, иммунопараза. В свою очередь, определение лимфопении как одной из важных целей терапии позволит ускорить проведение клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Drewry A.M., Samram N., Skrupky L.P. et al. (2014). Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*, 42 (5), 383–391. doi: 10.1097/SHK.0000000000000234.
2. Opal S.M. (2014). The current understanding of sepsis and research priorities for the future. *Virulence*, 5 (1), 1–3. doi: 10.4161/viru.26803.
3. Ulloa L., Brunner M., Ramos L., Deitch EA. (2009). Scientific and clinical challenges in sepsis. *Curr. Pharm. Des.*, 15 (16), 1918–1935.
4. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. (2009). Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 136 (5), 1237–1248.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. (2013). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.*, 41 (2), 580–637.
6. Hotchkiss R.S., Karl I.E. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 348 (2), 138–150.
7. *Sepsis: Classification, Clinical-diagnostic Concept and Treatment*. 4th ed. (2017). Moscow, 408 p. In Russ.
8. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Boichuk S.V., Rizvanov A.A. (2016). Sepsis and apoptosis. *Genes and Cells*, 11 (4), 18–21.
9. Beloborodov V.B. (2010). Immunopathology of severe sepsis and the possibility of its correction. *Annals of Critical Care*, 4, 3–8. In Russ.
10. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. (2013). Immunosuppression in sepsis: novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect. Dis.*, 13, 260–268.
11. Munford R.S., Pugin J. (2001). Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163 (2), 316–321.
12. Angus D.C., van der Poll T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N. Eng. J. Med.*, 369 (9), 840–851.
13. Ward P.A. (2011). Immunosuppression in sepsis. *JAMA*, 306 (23), 2618–2619.
14. Dilek N., de Silly R.V., Blanco G., Vanhove B. (2012). Myeloid-derived suppressor cells: mechanisms of action and recent advances in their role in transplant

- recent advances in their role in transplant tolerance // *Front. Immunol.* 2012. 3: 208. doi: 10.3389/fimmu.2012.00208.
15. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery // *Compl. Iss. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 7 (4). P. 84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
 16. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis // *Anesth. Analg.* 2009. Vol. 108 (6). P. 1841–1847.
 17. Zijlstra J., van Meurs M., Moser J. Commentary: precision immunotherapy for sepsis // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10: 20. doi: 10.3389/fimmu.2019.00020.
 18. Venet F., Davin F., Guignant C. et al. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock // *Shock.* 2010. Vol. 34 (4). P. 358–363.
 19. Monserrat J., de Pablo R., Reyes E. et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13 (1). Art. numb.: R26.
 20. Monserrat J., de Pablo R., Diaz-Martin D. et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock // *Crit. Care.* 2013. Vol. 17 (3). Art. numb.: R105.
 21. Hein F., Massin F., Cravoisy-Popovic A. et al. The relationship between CD4+CD25+CD127-regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14 (1). Art. numb.: R19.
 22. Inoue S., Suzuki-Utsunomiya K., Okada Y. et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly // *Crit. Care. Med.* 2013. Vol. 41 (3). P. 810–819.
 23. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174 (6). P. 3765–3772.
 24. Cheadle W.G., Pemberton R.M., Robinson D. et al. Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis // *J. Trauma.* 1993. Vol. 35 (6). P. 844–849.
 25. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 27 (7). P. 1230–1251.
 26. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* 2007. Vol. 35 (4). P. 495–516.
 27. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Karl I.E. Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41. P. 465–469.
 28. da Silva F.P., Nizet V. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection // *Apoptosis.* 2009. Vol. 14. P. 509–521.
 29. Venet F., Rimmelé T., Monneret G. Management of sepsis-induced immunosuppression // *Crit. Care Clin.* 2018. Vol. 34 (1). P. 97–106. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
 30. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans // *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 6952–6963.
 31. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in tolerance. *Front. Immunol.*, 3: 208. doi: 10.3389/fimmu.2012.00208.
 15. Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Matveeva V.G., Kornekyuk R.A. (2018). Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome followed cardiac surgery. *Compl. Iss. Cardiovasc. Dis.*, 7 (4), 84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91.
 16. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. (2009). Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth. Analg.*, 108 (6), 1841–1847.
 17. Zijlstra J., van Meurs M., Moser J. (2019). Commentary: precision immunotherapy for sepsis. *Front Immunol.*, 10: 20. doi: 10.3389/fimmu.2019.00020.
 18. Venet F., Davin F., Guignant C. et al. (2010). Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. *Shock*, 34 (4), 358–363.
 19. Monserrat J., de Pablo R., Reyes E. et al. (2009). Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients. *Crit. Care*, 13 (1): R26.
 20. Monserrat J., de Pablo R., Diaz-Martin D. et al. (2013). Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit. Care*, 17 (3): R105.
 21. Hein F., Massin F., Cravoisy-Popovic A. et al. (2010). The relationship between CD4+CD25+CD127-regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states. *Crit. Care*, 14 (1): R19.
 22. Inoue S., Suzuki-Utsunomiya K., Okada Y. et al. (2013). Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit. Care. Med.*, 41 (3), 810–819.
 23. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. (2005). Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 174 (6), 3765–3772.
 24. Cheadle W.G., Pemberton R.M., Robinson D. et al. (1993). Lymphocyte subset responses to trauma and sepsis. *J. Trauma*, 35 (6), 844–849.
 25. Hotchkiss R.S., Swanson P.E., Freeman B.D. et al. (2009). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.*, 27 (7), 1230–1251.
 26. Elmore S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, 35 (4), 495–516.
 27. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., Karl I.E. (2005). Prevention of lymphocyte apoptosis — a potential treatment of sepsis? *Clin. Infect. Dis.*, 41, 465–469.
 28. da Silva F.P., Nizet V. (2009). Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*, 14, 509–521.
 29. Venet F., Rimmelé T., Monneret G. (2018). Management of sepsis-induced immunosuppression. *Crit. Care Clin.*, 34 (1), 97–106. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.007.
 30. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (2001). Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J. Immunol.*, 166, 6952–6963.
 31. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (2002). Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in

- patients with sepsis // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 2493–2500.
32. Хаертынов Х.С., Бойчук С.В., Анохин В.А. и др. Показатели активности апоптоза лимфоцитов крови у детей с неонатальным сепсисом // *Гены и клетки.* 2014. Т. 9, № 3-2. С. 267–271.
 33. Pastille E., Didovic S., Brauckmann D. et al. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis // *J. Immunol.* 2001. Vol. 186. P. 977–986.
 34. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 820–832.
 35. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. Art. numb.: R3.
 36. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. P. 6540–6547.
 37. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E., Swanson P.E. et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28. P. 3207–3217.
 38. Bochud P.Y., Calandra Th. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment // *BMJ.* 2003. Vol. 326 (738). P. 262–265.
 39. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24 (7). P. 1125–1128.
 40. Poujol F., Monneret G., Gallet-Gorius E. et al. Ex vivo stimulation of lymphocytes with IL-10 mimics sepsis-induced intrinsic T-cell alterations // *Immunol. Invest.* 2018. Vol. 47 (2). P. 154–168. doi: 10.1080/08820139.2017.1407786.
 41. Corzo C.A., Cotter M.J., Cheng P. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells // *J. Immunol.* 2009. Vol. 182 (9). P. 5693–5701. doi: 10.4049/jimmunol.0900092.
 42. Ray A., Chakraborty K., Ray P. Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signalling during infection and role in resolution of inflammation // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013. Vol. 3: 52. doi: 10.3389/fcimb.2013.00052.
 43. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T. et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265 (4). P. 827–834. doi: 10.1097/SLA.0000000000001783.
 44. Nacionales D.C., Szpila B., Ungaro R. et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged // *J. Immunol.* 2015. Vol. 195. P. 2396–2407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.
 45. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M. et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation // *Crit. Care.* 2015. Vol. 19 (1). Art. numb.: 57. doi: 10.1186/s13054-015-0778-z.
 32. Khaertynov Kh.S., Boichuk S.V., Anokhin V.A. et al. (2014). Activity index of lymphocyte apoptosis in children with neonatal sepsis. *Genes and Cells*, 9 (3-2), 267–271.
 33. Pastille E., Didovic S., Brauckmann D. et al. (2001). Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J. Immunol.*, 186, 977–986.
 34. Drifte G., Dunn-Siegrist I., Tissieres P. et al. (2013). Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 41, 820–832.
 35. Huang L.F., Yao Y.M., Dong N. et al. (2010). Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit. Care*, 14: R3.
 36. Venet F., Pachot A., Debard A.L. et al. (2006). Human CD4+ CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 177, 6540–6547.
 37. Hotchkiss R.S., Schmiege R.E., Swanson P.E. et al. (2000). Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit. Care Med.*, 28, 3207–3217.
 38. Bochud P.Y., Calandra Th. (2003). Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment. *BMJ*, 326 (738), 262–265.
 39. Bone R.C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.*, 24 (7), 1125–1128.
 40. Poujol F., Monneret G., Gallet-Gorius E. et al. (2018). Ex vivo stimulation of lymphocytes with IL-10 mimics sepsis-induced intrinsic T-cell alterations. *Immunol. Invest.*, 47 (2), 154–168. doi: 10.1080/08820139.2017.1407786.
 41. Corzo C.A., Cotter M.J., Cheng P. (2009). Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J. Immunol.*, 182 (9), 5693–5701. doi: 10.4049/jimmunol.0900092.
 42. Ray A., Chakraborty K., Ray P. (2013). Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signalling during infection and role in resolution of inflammation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 3: 52. doi: 10.3389/fcimb.2013.00052.
 43. Mathias B., Delmas A.L., Ozrazgat-Baslanti T. et al. (2017). Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann. Surg.*, 265 (4), 827–834. doi: 10.1097/SLA.0000000000001783.
 44. Nacionales D.C., Szpila B., Ungaro R. et al. (2015). A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged. *J. Immunol.*, 195, 2396–2407. doi: 10.4049/jimmunol.1500984.
 45. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M. et al. (2015). The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Crit. Care*, 19 (1): 57. doi: 10.1186/s13054-015-0778-z.
 46. Grigoryev E.V., Plotnikov G.P., Shukevich D.L., Golovkin A.S. (2014). Persistent multiorgan failure. *Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*, 18 (3), 82–86.

46. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Голловкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. Т. 18, № 3. С. 82–86.
47. Venet F., Chung C.S., Monneret G. et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma // *J. Leukoc Biol.* 2008. Vol. 83. P. 523–535.
48. Leng F.Y., Liu J.L., Liu Z.J., Yin J.Y., Qu H.P. Increased proportion of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2013. Vol. 46. P. 338–344.
49. Monneret G., Debard A.L., Venet F. et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31 (7). P. 2068–2071.
50. Wisnoski N., Chung C.S., Chen Y., Huang X., Ayala A. The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis // *Shock*. 2007. Vol. 27. P. 251–257.
51. Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al. Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers // *Surgery*. 2013. Vol. 153. P. 262–271.
52. Ljungström L., Pernestig A.-K., Jacobsson G. et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (7): e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704
53. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl. Lek. Listy*. 2001. Vol. 102 (1). P. 5–14.
54. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37 (1). P. 96–104. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d .
55. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit // *Crit. Care*. 2010. Vol. 14 (5). Art. numb.: R192.
56. Terradas R., Grau S., Blanch J. et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (8): e42860. doi: 10.1371/journal.pone.0042860.
57. Ljungström L., Karlsson D., Pernestig A., Andersson R., Jacobsson G. Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department // *Crit. Care*. 2015. Vol. 19 (1). Art. numb.: P66 doi: 10.1186/cc14146.
58. Ozdemir S.A., Ozer E.A., Ilhan O., Sutcuoglu S. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? // *J. Clin. Lab. Anal.* 2018. Vol. 32 (4): e22338.
59. Riché F., Gayat E., Barthelemy R. et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit. Care*, 19: 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
60. Valeeva V.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. (2018). Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care. *J. Sib. Med. Sci.*, 4, 34–41.
47. Venet F., Chung C.S., Monneret G. et al. (2008). Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J. Leukoc Biol.*, 83, 523–535.
48. Leng F.Y., Liu J.L., Liu Z.J., Yin J.Y., Qu H.P. (2013). Increased proportion of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 46, 338–344.
49. Monneret G., Debard A.L., Venet F. et al. (2003). Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit. Care Med.*, 31 (7), 2068–2071.
50. Wisnoski N., Chung C.S., Chen Y., Huang X., Ayala A. (2007). The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis. *Shock*, 27, 251–257.
51. Ono S., Kimura A., Hiraki S. et al. (2013). Removal of increased circulating CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers. *Surgery*, 153, 262–271.
52. Ljungström L., Pernestig A.-K., Jacobsson G. et al. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*, 12 (7): e0181704. doi: 10.1371/journal.pone.0181704.
53. Zahorec R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl. Lek. Listy*, 102 (1), 5–14.
54. Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al. (2009). A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit. Care Med.*, 37 (1), 96–104. doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fd9d .
55. de Jager C.P., van Wijk P.T., Mathoera R.B. et al. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit. Care*, 14 (5): R192.
56. Terradas R., Grau S., Blanch J. et al. (2012). Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 7 (8): e42860. doi: 10.1371/journal.pone.0042860.
57. Ljungström L., Karlsson D., Pernestig A., Andersson R., Jacobsson G. (2015). Neutrophil to lymphocyte count ratio performs better than procalcitonin as a biomarker for bacteremia and severe sepsis in the emergency department. *Crit. Care*, 19 (1): P66 doi: 10.1186/cc14146.
58. Ozdemir S.A., Ozer E.A., Ilhan O., Sutcuoglu S. (2018). Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J. Clin. Lab. Anal.*, 32 (4): e22338.
59. Riché F., Gayat E., Barthelemy R. et al. (2015). Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit. Care*, 19: 439. doi: 10.1186/s13054-015-1144-x.
60. Valeeva V.A., Streltsova E.I., Vereshchagin E.I. (2018). Diagnostic value of sepsis markers at the stages of intensive care. *J. Sib. Med. Sci.*, 4, 34–41.

60. Валеева В.А., Стрельцова Е.И., Верещагин Е.И. Диагностическая ценность маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии // J. Sib. Med. Sci. 2018. № 4. С. 34–41.
61. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure // J. Immunol. 2005. Vol. 174 (6). P. 3765–3772.
62. Holub M., Klucková Z., Helcl M. et al. Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis // Clin. Microbiol. Infect. 2003. Vol. 9 (3). P. 202–211. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00518.x.
63. Heffernan D.S., Monaghan S.F., Thakkar R.K. et al. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern // Crit. Care. 2012. Vol. 16 (1). Art. numb.: R12.
64. Lewis R.T., Klein H. Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia // J. Surgical Res. 1979. Vol. 26 (4). P. 365–371.
65. Oberholzer C., Oberholzer A., Bahjat F.R. et al. Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98 (20). P. 11503–11508.
66. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression // Nat. Rev. Nephrol. 2018. Vol. 14 (2). P. 121–137.
67. Pei F., Guan X., Wu J. Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis // Expert Opin. Biol. Ther. 2018. Vol. 18 (1). P. 71–76. doi: 10.1080/14712598.2018.1484104.
68. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure // Ann. Surg. 1993. Vol. 218 (2). P. 111–119.
69. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis // Ind. J. Med. Microbiol. 2013. Vol. 31 (4). P. 334–342.
70. Fukushima R., Alexander J.W., Gianotti L. et al. Bacterial translocation-related mortality may be associated with neutrophil-mediated organ damage // Shock. 1995. Vol. 3 (5). P. 323–328.
71. Fraker P.J., Lill-Elghanian D.A. The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status // J. Nutr. Health Aging. 2004. Vol. 8. P. 56–63.
72. Fock R.A., Blatt S.L., Beutler B. et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition // Nutrition. 2010. Vol. 26. P. 1021–1028. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.026.
73. Liu Y., Zhao W., Chen W. et al. Effects of early enteral nutrition on immune function and prognosis of patients with sepsis on mechanical ventilation // J. Intens. Care Med. 2018 Nov 1: 885066618809893. doi: 10.1177/0885066618809893.
74. Wischmeyer P.E. Nutrition therapy in sepsis // Crit. Care Clin. 2018. Vol. 34 (1). P. 107–125. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.008.
75. Fuchs B.C., Bode B.P. Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator // J. Surg. Res. 2006. Vol. 131 (1). P. 26–40.
61. Felmet K.A., Hall M.W., Clark R.S., Jaffe R., Carcillo J.A. (2005). Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J. Immunol.*, 174 (6), 3765–3772.
62. Holub M., Klucková Z., Helcl M. et al. (2003). Lymphocyte subset numbers depend on the bacterial origin of sepsis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9 (3), 202–211. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00518.x.
63. Heffernan D.S., Monaghan S.F., Thakkar R.K. et al. (2012). Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit. Care*, 16 (1): R12.
64. Lewis R.T., Klein H. (1979). Risk factors in postoperative sepsis: significance of preoperative lymphocytopenia. *J. Surgical Res.*, 26 (4), 365–371.
65. Oberholzer C., Oberholzer A., Bahjat F.R. et al. (2001). Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 98 (20), 11503–11508.
66. Venet F., Monneret G. (2018). Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat. Rev. Nephrol.*, 14 (2), 121–137.
67. Pei F., Guan X., Wu J. (2018). Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 18 (1), 71–76. doi: 10.1080/14712598.2018.1484104.
68. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. (1993). The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann. Surg.*, 218 (2), 111–119.
69. Vaishnavi C. (2013). Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Ind. J. Med. Microbiol.*, 31 (4), 334–342.
70. Fukushima R., Alexander J.W., Gianotti L. et al. (1995). Bacterial translocation-related mortality may be associated with neutrophil-mediated organ damage. *Shock*, 3 (5), 323–328.
71. Fraker P.J., Lill-Elghanian D.A. (2004). The many roles of apoptosis in immunity as modified by aging and nutritional status. *J. Nutr. Health Aging*, 8, 56–63.
72. Fock R.A., Blatt S.L., Beutler B. et al. (2010). Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. *Nutrition*, 26, 1021–1028. doi: 10.1016/j.nut.2009.08.026.
73. Liu Y., Zhao W., Chen W. et al. (2018, Nov 1). Effects of early enteral nutrition on immune function and prognosis of patients with sepsis on mechanical ventilation. *J. Intens. Care Med.*: 885066618809893. doi: 10.1177/0885066618809893.
74. Wischmeyer P.E. (2018). Nutrition therapy in sepsis. *Crit. Care Clin.*, 34 (1). 107–125. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.008.
75. Fuchs B.C., Bode B.P. (2006). Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator. *J. Surg. Res.*, 131 (1), 26–40.
76. Guérin P.J., Furtak T., Eng K., Gauthier E.R. (2006). Oxidative stress is not required for the induction of apoptosis upon glutamine starvation of Sp2/O-Ag14 hybridoma cells. *Eur. J. Cell Biol.*, 85 (5), 355–365.
77. Carneiro B.A., Fujii J., Brito G.A. et al. (2006). Caspase and bid involvement in *Clostridium difficile* toxin A-induced apoptosis and modulation of toxin A effects

76. Guérin P.J., Furtak T., Eng K., Gauthier E.R. Oxidative stress is not required for the induction of apoptosis upon glutamine starvation of Sp2/0-Ag14 hybridoma cells // *Eur. J. Cell Biol.* 2006. Vol. 85 (5). P. 355–365.
77. Carneiro B.A., Fujii J., Brito G.A. et al. Caspase and bid involvement in *Clostridium difficile* toxin A-induced apoptosis and modulation of toxin A effects by glutamine and alanyl-glutamine in vivo and in vitro // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74 (1). P. 81–87.
78. Boomer J.S., To K., Chang K.C. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *JAMA.* 2011. Vol. 306 (23). P. 2594–2605.
79. He X., Bo L., Jiang C. Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018. Vol. 30 (12). P. 1202–1205.
80. Angus D.C. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? // *JAMA.* 2011. Vol. 306 (23). P. 2614–2615.
81. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96 (25). P. 14541–14546.
82. Coopersmith C.M., Stromberg P.E., Dunne W.M. et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis // *JAMA.* 2002. Vol. 287. P. 1716–1721.
83. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis // *Crit. Care.* 2014. Vol. 18 (1). Art. numb.: R3.
84. Ward P.A. New approaches to the study of sepsis // *EMBO Mol. Med.* 2012. Vol. 4 (2). P. 1234–1243.
85. Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A. et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189. P. 5073–5081.
86. Inoue S., Unsinger J., Davis C.G. et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184 (3). P. 1401–1409.
87. Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., Ayala A. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression // *Trends Mol. Med.* 2014. Vol. 20 (4). P. 224–233.
88. Unsinger J., McGlynn M., Kasten K.R. et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184 (7). P. 3768–3779.
89. Hiraki S., Ono S., Tsujimoto H. et al. Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor- β decreases the percentages of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival // *Surgery.* 2012. Vol. 151 (2). P. 313–322.
- by glutamine and alanyl-glutamine in vivo and in vitro. *Infect. Immun.*, 74 (1), 81–87.
78. Boomer J.S., To K., Chang K.C. (2011). Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, 306 (23), 2594–2605.
79. He X., Bo L., Jiang C. (2018). Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 30 (12), 1202–1205.
80. Angus D.C. (2011). The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA*, 306 (23), 2614–2615.
81. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Swanson P.E. et al. (1999). Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (25), 14541–14546.
82. Coopersmith C.M., Stromberg P.E., Dunne W.M. et al. (2002). Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*, 287, 1716–1721.
83. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C. (2014). Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit. Care*, 18 (1): R3.
84. Ward P.A. (2012). New approaches to the study of sepsis. *EMBO Mol. Med.*, 4 (2), 1234–1243.
85. Venet F., Foray A.P., Villars-Méchin A. et al. (2012). IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients. *J. Immunol.*, 189, 5073–5081.
86. Inoue S., Unsinger J., Davis C.G. et al. (2010). IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J. Immunol.*, 184 (3), 1401–1409.
87. Hutchins N.A., Unsinger J., Hotchkiss R.S., Ayala A. (2014). The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol. Med.*, 20 (4), 224–233.
88. Unsinger J., McGlynn M., Kasten K.R. et al. (2010). IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *J. Immunol.*, 184 (7), 3768–3779.
89. Hiraki S., Ono S., Tsujimoto H. et al. (2012). Neutralization of interleukin-10 or transforming growth factor- β decreases the percentages of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in septic mice, thereby leading to an improved survival. *Surgery*, 151 (2), 313–322.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стрельцова Елена Ивановна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

ABOUT THE AUTHORS

Streltsova Elena Ivanovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University; Head, Intensive Care Unit, Deputy Head Physician on Medical Work, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Peshkova Inessa Viktorovna — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Samatov Igor Yuryevich — Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Intensive Care, Burn Centre, Deputy Head Physician on Anes-

Пешкова Инесса Викторовна — д-р мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Саматов Игорь Юрьевич — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ожогового центра, заместитель главного врача по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Валеева Влада Арнольдовна — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Верещагин Евгений Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Стрельцова Е.И., Пешкова И.В., Саматов И.Ю., Валеева В.А., Верещагин Е.И. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 108–125.

esthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Valeeva Vlada Arnoldovna — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Vereshchagin Evgeny Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Streltsova E.I., Peshkova I.V., Samatov I.Yu., Valeeva V.A., Vereshchagin E.I. (2020). Lymphopenia as a determinant factor of sepsis severity, as an exact diagnostic criterion, and as an object of therapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 108–125.

Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма

Абдукадилова Н.Б.¹, Раббимова Д.Т.¹, Хаятова З.Б.²

¹Самаркандский государственный медицинский институт (Республика Узбекистан)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIAS IN PATHOLOGY OF VARIOUS BODY SYSTEMS

Abdukadirova N.B.¹, Rabbimova D.T.¹, Khayatova Z.B.²

¹Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan)

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

В литературном обзоре рассмотрены дисплазии соединительной ткани и их роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной и других систем организма. Представлены этиологические и морфологические аспекты развития этой патологии, классификация, а также клинические особенности течения некоторых заболеваний на фоне дисплазий соединительной ткани как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: соединительная ткань, бронхиальная астма, дисплазия соединительной ткани, малые аномалии развития, нарушение ритма сердца, интерстициальный нефрит.

ABSTRACT

The literature review considers connective tissue dysplasias and their role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular, respiratory, immune and other systems of the body. The etiological and morphological aspects of this pathology, classification, as well as clinical features of the course of some diseases associated with connective tissue dysplasia in both adults and children are presented.

Keywords: connective tissue, bronchial asthma, connective tissue dysplasia, minor developmental anomalies, cardiac arrhythmia, interstitial nephritis.

Соединительная ткань играет особую роль в организме человека. Составляя около 50 % всей массы тела, она образует опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожу); совместно с кровью и лимфой формирует внутреннюю среду организма; участвует в регуляции метаболических и трофических процессов; взаимодействует с фагоцитарной и иммунной системами; участвует в обеспечении иммунного и структурного гомеостаза [1–3].

Источником развития соединительной ткани является мезенхима, из которой формируют-

Connective tissue plays a special role in the human body. Making up about 50% of the total body weight, it forms a supporting frame (skeleton) and external integuments (skin); together with blood and lymph forms the internal environment of the body; participates in the regulation of metabolic and trophic processes; interacts with the phagocytic and immune systems; participates in the maintenance of immune and structural homeostasis [1–3].

The source of connective tissue development is mesenchyme from which outwardly so dissimilar tis-

Поступила 02.04.2020
Принята 21.05.2020

*Автор, ответственный за переписку

Абдукадилова Наргиза Батырбековна: Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18, Республика Узбекистан.
E-mail: nagijon@mail.ru

Received 02.04.2020
Accepted 21.05.2020

*Corresponding author

Abdukadirova Nargiza Batyrbekovna: Samarkand State Medical Institute, 18, Amir Temur str., Samarkand city, the Republic of Uzbekistan.
E-mail: nagijon@mail.ru

ся внешне столь не похожие друг на друга ткани: кожа и кости, жировая ткань, кровь и лимфа, гладкие мышцы и хрящи [1, 3].

Клеточные элементы соединительной ткани представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). В функции фибробластов входят: продукция белково-углеводных комплексов основного вещества (протеогликанов и гликопротеинов); образование коллагеновых, ретикулярных и эластиновых волокон; регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма; организация своего «микроокружения» и эпителиально-мезенхимального взаимодействия. В комплексе с волокнистыми компонентами фибробласты определяют архитектуру соединительной ткани [3, 4].

Экстрацеллюлярный матрикс представлен волокнами 3 типов: коллагеновыми, ретикулярными и эластиновыми, являющимися основными структурными элементами соединительной ткани, как волокнистой, так и со специальными свойствами. Волокнистая соединительная ткань по степени развития волокон в межклеточном пространстве может быть рыхлой или плотной, оформленной или нет. При этом рыхлая, неоформленная соединительная ткань образует строуму всех органов и систем, а плотная оформленная волокнистая, обладающая значительной прочностью, составляет связки, сухожилия, фасции органов, фиброзные мембраны. В образовании кожи (дермы), надкостницы и надхрящницы участвует плотная неоформленная соединительная ткань, также отличающаяся прочностью. Соединительная ткань со специальными свойствами может быть слизистой, жировой и ретикулярной и составляет основу синовиальных и слизистых оболочек, дентина, эмали, пульпы зубов, склер, стекловидного тела, базальной мембраны сосудов и эпителия, системы нейроглии [3, 5].

Известно 14 типов коллагена, которые отличаются друг от друга по составу, преимущественному расположению в органах и тканях и источнику формирования. Молекула коллагена состоит из полипептидных α -цепей. Каждая α -цепь содержит в среднем около 1000 аминокислотных остатков. Сложное строение коллагена определяется чередованием молекул пролина, глицина, лизина, а также свойственных коллагену их гидроксильных форм — оксипролина и оксипролина. Соотношение между содержанием коллагена разных типов в организме в целом и в отдельных его органах

сues are formed: skin and bones, adipose tissue, blood and lymph, smooth muscles and cartilages [1, 3].

The cellular elements of the connective tissue are represented by fibroblasts and their varieties (osteoblasts, chondrocytes, odontoblasts, keratoblasts), macrophages (histiocytes) and mast cells (labrocytes). The functions of fibroblasts include: production of protein-carbohydrate complexes of the ground substance (proteoglycans and glycoproteins); formation of collagen, reticular and elastin fibers; regulation of metabolism and structural stability of these elements, including their catabolism; organization of its “microenvironment” and epithelial-mesenchymal interaction. In combination with fibrous components, fibroblasts determine the connective tissue architectonics [3, 4].

The extracellular matrix is represented by 3 types of fibers: collagen, reticular and elastin which are the main structural elements of connective tissue, both fibrous and with special properties, or specialized. Fibrous connective tissue according to the degree of development of fibers in the intercellular space can be loose or dense, regular or irregular. At the same time, the loose, irregular connective tissue forms the stroma of all organs and systems, and the dense, regular fibrous tissue which has significant strength makes up ligaments, tendons, fasciae of organs, and fibrous membranes. In the formation of skin (dermis), periosteum and perichondrium, the dense irregular connective tissue, also distinguished by its strength, is involved. Connective tissue with special properties can be mucous, adipose and reticular, and forms the basis of synovial and mucous membranes, dentin, enamel, dental pulp, sclera, vitreous, basement membrane of blood vessels and epithelium, neuroglia [3, 5].

There are 14 types of collagen which differ from each other in composition, predominant location in organs and tissues and the source of formation. Collagen molecule consists of polypeptide α -chains. Each α -chain contains about 1000 amino acid residues on average. The complex structure of collagen is determined by alternation of proline, glycine, lysine molecules, as well as their hydroxyl forms characteristic of collagen — oxylysine and oxyproline. The proportion of different collagen types in the body as a whole and individual organs, and systems of organs changes throughout life and provides many physiological processes [5, 6].

The space between the fibers is filled with complexes of polysaccharides — glycosaminoglycans and their compounds with proteins — proteoglycans and glycoproteins. Proteoglycans provide the trophic function of connective tissue: transport of water,

и системах меняется в течение жизни и обеспечивает многие физиологические процессы [5, 6].

Пространство между волокнами заполнено комплексами полисахаридов — гликозоаминогликанами и их соединениями с белками — протеогликанами и гликопротеинами. Протеогликаны обеспечивают трофическую функцию соединительной ткани: транспорт воды, солей, аминокислот и липидов, особенно в бессосудистых брадитрофных участках, стенках сосудов, клапанах сердца, хрящах, роговице и др. [3–5].

Соединительная ткань выполняет как минимум 5 важных функций: биомеханическую (опорно-каркасную), трофическую (метаболическую), барьерную (защитную), пластическую (репаративную) и морфогенетическую (образование структуры). Осуществление функций соединительной ткани связано со всеми ее клеточными и внеклеточными компонентами, хотя доля участия и роль этих компонентов в реализации каждой функции неравнозначны [1, 3, 5].

Дисплазия соединительной ткани — это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфо-функциональных дефектов висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [2].

Впервые дисплазия соединительной ткани была описана в 1682 г. Van Meekeren, а затем А.Н. Черногубовым (1891), А. Marfan (1896), E. Ehlers (1901), F. Danlos (1908) [1]. Дальнейшее изучение позволило установить наследственный характер ряда синдромов, в основе которых лежит генный дефект синтеза коллагена и определенный (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный) тип наследования [3, 7–11]. Однако в подавляющем большинстве случаев набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соединительной ткани. В связи с этим наследственные заболевания соединительной ткани разделяют на дифференцированные и недифференцированные [1].

Дифференцированные дисплазии соединительной ткани характеризуются определенным типом наследования, отчетливой клинической картиной, а в ряде случаев — установленными и хорошо изученными генными или биохимическими дефектами. Наиболее типичные представители этой группы — синдромы Марфана и Элерса — Данлоса, несовершенный остеогенез, синдром вялой кожи и др. По данным раз-

salts, amino acids, and lipids, especially in avascular braditrophic areas, vascular walls, heart valves, cartilages, cornea etc. [3–5].

The connective tissue performs at least 5 important functions: biomechanical (support-frame), trophic (metabolic), barrier (protective), plastic (reparative) and morphogenetic (structure formation). The implementation of the connective tissue functions is associated with all its cellular and extracellular components, although the participation rate and role of these components in implementation of each function are unequal [1, 3, 5].

Connective tissue dysplasia is a disorder in the development of connective tissue in the embryonic and postnatal periods due to genetically altered fibrillogenesis of the extracellular matrix leading to a disturbance of homeostasis at the tissue, organ and organism levels in the form of various morpho-functional defects of visceral and locomotor organs with a progredient course [2].

Dysplasia of connective tissue was first described in 1682 by Van Meekeren, and then by A.N. Chernogubov (1891), A. Marfan (1896), E. Ehlers (1901), F. Danlos (1908) [1]. Further study made it possible to establish the hereditary nature of some syndromes which are based on a gene defect in collagen synthesis and a certain (autosomal dominant or autosomal recessive) mode of inheritance [3, 7–11]. However, in the overwhelming majority of cases, the set of phenotypic features does not fit into any of the known syndromes of connective tissue pathology. In this regard, hereditary connective tissue diseases are divided into differentiated and undifferentiated [1].

Differentiated connective tissue dysplasias are characterized by a certain mode of inheritance, a distinct clinical picture, and in some cases established and well-studied genetic or biochemical defects. The most typical representatives of this group are Marfan's and Ehlers-Danlos syndromes, osteogenesis imperfecta, flaccid skin syndrome etc. According to various authors, the population frequency of Marfan's syndrome ranges from 1.72–4 per 100 000 to 1 per 15 000 newborns [1, 3, 8]; the frequency of Ehlers-Danlos syndrome ranges from 1 in 100 000 [8] to 1 in 5 000 newborns [1].

Undifferentiated connective tissue dysplasias are diagnosed when a patient has a set of phenotypic signs that does not fit into any of the differentiated syndromes. The cause of the disease is considered multifactorial exposure of the fetus during fetal life which can cause defects in the genetic apparatus [1, 2].

The severity of genetically determined defects in ontogenesis depends on the penetrance and expres-

ных авторов популяционная частота синдрома Марфана составляет от 1.72–4 на 100 000 до 1 на 15 000 родившихся [1, 3, 8]; частота синдрома Элерса — Данлоса колеблется от 1 на 100 000 [8] до 1 на 5000 новорожденных [1].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани диагностируются в тех случаях, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается ни в один из дифференцированных синдромов. Причиной заболевания считаются мультифакториальные воздействия на плод в период внутриутробного развития, способные вызывать дефекты генетического аппарата [1, 2].

Степень выраженности генетически детерминированных дефектов онтогенеза зависит от пенетрантности и экспрессивности соответствующих генов, а врожденных нарушений — от силы и сроков мутагенного воздействия. Поэтому локализация диспластических изменений соединительной ткани может быть ограничена как одной системой, так и сочетать значительное их число. В связи с этим выделяют следующие варианты дисплазий:

1) истинно малые (наличие 3 и более внешних фенотипических признаков и/или малых аномалий развития без видимых и клинически значимых изменений соединительнотканного каркаса внутренних органов);

2) изолированные, локализованные в одном органе;

3) собственно синдром соединительнотканной дисплазии [1].

Распространенности внешних фенотипических признаков синдрома, их информативности и связи с изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов посвящены работы ряда авторов [1, 12]. В 1989 г. M.J. Glesby и R.E. Pyeritz предложили специальную карту для выявления так называемого смешанного фенотипа, в которой описывались 16 известных фенотипических признаков. Однако карта предназначалась только для диагностики пролапса митрального клапана и расширения крупных сосудов [13]. В последующем модифицированные карты были предложены Р.Г. Огановым и соавт., А.И. Мартыновым и соавт. [12]. Полный перечень фенотипических признаков синдрома соединительнотканной дисплазии и микроаномалий развития включает более 100 наименований [11].

Внешние фенотипические признаки этого синдрома можно разделить на 3 группы:

1) конституциональные особенности — астеническая конституция с преобладанием продоль-

сivity of corresponding genes, and congenital disorders — on the strength and timing of mutagenic effects. Therefore, the localization of dysplastic changes in connective tissue can be limited to either one system or a combination of significant number of them. In this regard, the following variants of dysplasia are distinguished:

1) minor (the presence of 3 or more external phenotypic signs and/or small developmental anomalies without visible and clinically significant changes in the connective tissue frame of internal organs);

2) isolated, localized in one organ;

3) connective tissue dysplasia syndrome [1].

The prevalence of external phenotypic signs of the syndrome, their informative value and association with changes in the connective tissue frame of internal organs are discussed by some authors [1, 12]. In 1989 M.J. Glesby and R.E. Pyeritz proposed a special map for identifying the so-called mixed phenotype which described 16 known phenotypic traits. However, the map was intended only for the diagnosis of mitral valve prolapse and large vessel distension [13]. Subsequently, modified maps were proposed by R.G. Oganov et al., A.I. Martynov et al. [12]. The complete list of phenotypic signs of connective tissue dysplasia syndrome and developmental microanomalies includes more than 100 items [11].

External phenotypic signs of this syndrome can be divided into 3 groups:

1) constitutional signs — of asthenic type with a predominance of longitudinal body dimensions over transverse and underweight;

2) actual signs of syndrome — malformations of the facial part of the skull and skeleton, axial skeleton and limbs, including kyphoscoliosis, pectus carinatum (pigeon chest) and pectus excavatum (funnel chest), flat feet and other changes in the feet, joint hypermobility, joint hyperextensibility etc.;

3) minor malformations which by themselves, as a rule, do not have clinical significance, but appear for stigmas of dysembryogenesis [1, 11].

A close relationship was established between the number of external stigmas, the severity of the skin dysplastic manifestations and musculoskeletal system and changes in the connective tissue frame of internal organs — internal phenotypic signs of this syndrome. The identification of 3 or more external phenotypic signs suggests the presence of deviations in the structure and function of the central and autonomic nervous systems, as well as internal organs [1, 12].

The syndrome of heart connective tissue dysplasia unites a large group of anomalies of the heart frame and deserves special attention due to its high prevalence, the importance of clinical and func-

ных размеров тела над поперечным и дефицитом массы тела;

2) собственно признаки синдрома — аномалии развития лицевой части черепа и скелета, осевого скелета и конечностей, включая кифосколиоз, килевидную или воронкообразную деформацию грудной клетки, плоскостопие и другие изменения стоп, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость суставов и т.д.;

3) малые аномалии развития, которые сами по себе, как правило, не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм дисэмбриогенеза [1, 11].

Установлена тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических проявлений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов — внутренние фенотипические признаки этого синдрома. Выявление 3 и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры и функции центральной и вегетативной нервной систем, а также внутренних органов [1, 12].

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца объединяет многочисленную группу аномалий каркаса сердца и заслуживает особого внимания ввиду его большой распространенности, значимости клинко-функциональных проявлений и тяжести осложнений [12, 14]. Развитие представлений об этих аномалиях стало возможным благодаря внедрению в практику эхокардиографического исследования. Однако лишь в 1987 г. в классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были включены соединительнотканная дисплазия сердца двух этиологических классов. К первому классу отнесены дифференцированные аномалии; ко второму — «изолированные»: изолированный и комбинированный клапанный пролапс, аортальная регургитация, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии [15, 16].

Исследование причин нарушений гемодинамики позволило выявить связь с конституциональными особенностями пациентов с дисплазией соединительной ткани, в частности, с выраженностью деформаций грудной клетки, позвоночника, положением органов в грудной клетке [17, 18].

Выделяют 3 варианта диспластически измененного сердца:

1) астенический вариант (торакодиафрагмальное сердце) свойственен пациентам с астеническим типом и деформацией грудной клетки I степени с синдром прямой спины. Типичны не

тional manifestations and the severity of complications [12, 14]. The development of ideas about these anomalies became possible thanks to the introduction of echocardiographic examination into practice. However, only in 1987, the heart connective tissue dysplasias of two etiological classes were included in the New York Heart Association Classification. The first class includes differentiated anomalies; the second — isolated: isolated and combined valvular prolapse, aortic regurgitation, bulging of the aortic ring, pulmonary artery aneurysm [15, 16].

The study of the causes of hemodynamic disturbances made it possible to reveal an association of patients' body type characteristics with connective tissue dysplasia, in particular, with the severity of chest and spine distortions, and position of organs in the chest [17, 18].

There are 3 variants of the dysplastic heart:

1) asthenic variant (thoracodiaphragmatic heart) is characteristic of patients with asthenic type and degree I of chest distortion with straight back syndrome. Typical are the small dimensions of the heart cavities while maintaining the mass of the myocardium; changes in biomechanics are manifested in an increase in systole and a decrease in diastole, which is accompanied by a decrease in stroke volume;

2) the constrictive variant is observed in patients with severe distortion of the chest and spine. The heart is either reduced in size and compressed, or rotated with twisting of the main vascular trunks. The contractile function of the myocardium is reduced, especially of the right ventricle;

3) pseudo-diastolic variant occurs in patients with pronounced keel chest distortion and dilatation of the aortic root. Structural changes are accompanied by an increase in the size of the left ventricle which at this moment acquires a spherical shape [17, 18].

The state of the cardiovascular system in connective tissue dysplasia seems to be the most investigated. Recent studies indicate significant changes in other organs and systems, but they have not yet been sufficiently studied.

Genetically determined connective tissue insufficiency can be accompanied by **dysfunction of the bronchopulmonary system**, one of the manifestations of which is tracheobronchial dyskinesia — luminal occlusion of the trachea and bronchi during expiration due to prolapse of their walls. The mechanism of its development is due to the fact that in the bronchi of large and medium caliber there is a powerful connective tissue framework the elasticity of which decreases due to the primary weakness of the connective tissue. Morphological changes lead to

большие размеры полостей сердца с сохранением массы миокарда; изменения биомеханики проявляются в усилении систолического сокращения и уменьшении диастолического расслабления, что сопровождается снижением ударного объема;

2) констриктивный вариант наблюдается у пациентов с выраженной деформацией грудной клетки и позвоночника. Сердце либо уменьшено и сдавлено, либо ротировано с перекручиванием основных сосудистых стволов. Сократительная функция миокарда снижена, особенно правого желудочка;

3) псевдодиастолический вариант имеет место у пациентов с выраженной килевидной деформацией грудной клетки и дилатацией корня аорты. Структурные изменения сопровождаются увеличением размеров левого желудочка, приобретающего в этот момент шарообразную форму [17, 18].

Состояние сердечно-сосудистой системы при соединительнотканной дисплазии представляется наиболее изученным. Исследования последних лет свидетельствуют о существенных изменениях и в других органах и системах, однако они еще недостаточно изучены.

Генетически детерминированная недостаточность соединительной ткани может сопровождаться **дисфункцией бронхолегочной системы**, одним из проявлений которой является трахеобронхиальная дискинезия — сужение просвета трахеи и бронхов во время выдоха вследствие пролабирования их стенок. Механизм ее развития обусловлен тем, что в бронхах крупного и среднего калибра имеется мощный соединительнотканый каркас, упругость которого снижается за счет первичной «слабости» соединительной ткани. Морфологические изменения приводят к нарушению функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластическими, в результате чего формируются трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, бронхоэктазии, в ряде случаев с развитием идиопатического спонтанного пневмоторакса.

У детей с дисплазией соединительной ткани часто выявляется бронхолегочная патология [19, 20]. Так, по нашим данным, этот синдром при бронхиальной астме отмечается в 66.7 % случаев, что значительно превышает данные популяционных исследований (9.8–34.3 %) и подтверждает его роль в развитии бронхообструкции [18, 21].

Из клинических особенностей течения бронхиальной астмы у этого контингента детей отмечаются: вегетативная окраска приступа; при легкой бронхиальной астме — «немой» вариант

disturbance in the musculo-cartilaginous framework of the tracheobronchial tree and alveolar tissue, making them highly elastic, resulting in tracheobronchomegaly, tracheobronchomalacia, bronchiectasis, in some cases idiopathic spontaneous pneumothorax have developed.

In children with connective tissue dysplasia, bronchopulmonary pathology is often revealed [19, 20]. So, according to our data, this syndrome in bronchial asthma is observed in 66.7% of cases, which exceeds the data of population studies significantly (9.8–34.3%) and confirms its role in the development of bronchial obstruction [18, 21].

From the clinical characteristics of the bronchial asthma course in this contingent of children, the following are noted: vegetative coloring of the attack; silent form of bronchospasm in mild bronchial asthma, a high proportion of the bronchial tree anomalies in moderate and severe one; complications in the form of spontaneous pneumothorax and subcutaneous emphysema; inadequately little response to bronchospasmolytics; broncho-obstructive disorders being associated predominantly with proximal airway [22].

The gastrointestinal tract, as one of the most collagen-rich organs, in case of connective tissue dysplasia is inevitably involved in the pathological process, which is manifested by intestinal microdiverticulosis, impaired digestive juices excretion and peristalsis of hollow organs. Hypomotor gallbladder dyskinesia is detected with mitral valve prolapse in 59.8% of cases, with left ventricular pseudo-chords — in 33.3% of cases. In patients with pathology of the digestive system and prolapse more often than without it, cardia insufficiency (40–64.3%), hiatal hernia (14.0–45.2%), abnormalities in the gallbladder development (20–52.7%), dolichosigma (40–84.6%) are found [23, 24]. Patients with dysplasia suffer from a variety of generally chronic diseases, and a significant cause of their development is a violation of the epithelial and stromal relationships during inflammation, which are regulated, in particular, by the tissue immunity system. According to T.N. Lebedenko, the dominant form of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in this contingent of patients is pangastritis with mild or moderate atrophy of the gastric mucosa [24]. In children with signs of dysplasia, chronic gastroduodenitis has some clinical features: an atypical, blurred clinical picture, a tendency to have torpid course [18, 23, 25].

According to a number of authors, connective tissue dysplasia syndrome with a high frequency (72%) is detected in children with **renal pathology**, including acute and chronic pyelonephritis, glomerulonephritis, interstitial nephritis. A risk factor

бронхоспазма, при среднетяжелой и тяжелой — высокий удельный вес аномалий бронхиального дерева; осложнения в виде спонтанного пневмоторакса и подкожной эмфиземы; неадекватно малый ответ на бронхоспазмолитические препараты; преимущественно проксимальный характер бронхообструктивных нарушений [22].

Желудочно-кишечный тракт, как один из наиболее богатых коллагеном органов, при дисплазии соединительной ткани неизбежно вовлекается в патологический процесс, что проявляется микродивертикулезом кишечника, нарушениями экскреции пищеварительных соков и перистальтики полых органов. Дискинезия желчного пузыря по гипомоторному типу выявляется при пролапсе митрального клапана в 59.8 % случаев, при ложных хордах левого желудочка — в 33.3% случаев. У больных с патологией органов пищеварения и пролапсом чаще, чем без него, обнаруживаются недостаточность кардии (40–64.3 %), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (14.0–45.2 %), аномалии развития желчного пузыря (20–52.7 %), долихосигма (40–84.6 %) [23, 24]. Пациенты с дисплазией страдают разнообразными и, как правило, хроническими заболеваниями, существенной причиной развития которых является нарушение эпителиально-стромальных взаимоотношений при воспалении, которые регулируются, в частности, системой местного иммунитета. По мнению Т.Н. Лебеденко, доминирующей формой *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у этого контингента больных является пангастрит со слабой или умеренной атрофией слизистой оболочки тела желудка [23]. У детей с признаками дисплазии хронический гастродуоденит имеет некоторые клинические особенности: нетипичная, стёртая клиническая картина, склонность к торпидному течению [18, 23, 25].

По данным ряда авторов синдром соединительнотканной дисплазии с высокой частотой (72 %) выявляется у детей с **почечной патологией**, в том числе с острыми и хроническими пиелонефритом, гломерулонефритом, интерстициальным нефритом. Фактором риска развития острого пиелонефрита могут служить аномалии тканевой структуры, проявляющиеся снижением содержания отдельных видов коллагена или нарушением их соотношения. Есть данные о генерализованной неиммунной мембранопатии, обусловленной прогрессирующей дегенерацией коллагена с преимущественным вовлечением гломерулярных базальных мембран. У больных с нефроптозом имеются нарушения формирова-

for the development of an acute pyelonephritis can be tissue structure abnormalities manifested by a decrease in proportion of certain types of collagen or a disturbance of their ratio. There is evidence of a generalized non-immune membranopathy caused by progressive collagen degeneration with a predominant involvement of glomerular basement membranes. Patients with nephroptosis have disorders in the formation of elastic and collagen fibers with secondary degenerative changes in the latter. Pyelonephritis in these patients often occurs latently, with little symptoms, manifests itself, as a rule, only by urinary syndrome, is characterized by bilateral lesions and membrane-destructive processes [18, 26].

Hemorrhagic syndrome is one of the mesenchymal dysplasia manifestations, and therefore can be considered within the framework of connective tissue dysplasia syndrome. So, in mitral valve prolapse, disturbances are found in different parts of the hemostasis system: platelet aggregation function, von Willebrand factor activity and the final stage of blood coagulation. However, patients with prolapse often show signs of hemorrhagic syndrome: frequent nosebleeds, petechial-spotty skin rashes, excessive bleeding of gums, prolonged bleeding when cut.

However, it should be noted that the relationship between the external phenotypic signs of connective tissue dysplasia and the morphological markers, and function of internal organs has been insufficiently studied. Questions concerning the frequency and clinical significance of single minor developmental anomalies; concerning combination of external manifestations of dysplastic syndrome with the nature and degree of involvement of the central and autonomic nervous systems and internal organs in the systemic pathology of the connective tissue; concerning the clinical form of manifestations of internal organs lesions — these questions remain unclear.

CONCLUSION

Based on the above, it seems necessary to further study the role of connective tissue dysplasia in the formation and development of internal organs diseases for the sake of its early diagnosis, clinical assessment, prevention and treatment of related diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ния эластических и коллагеновых волокон с вторичными дистрофическими изменениями последних. Пиелонефрит у этих пациентов чаще протекает скрыто, малосимптомно, проявляется, как правило, лишь мочевым синдромом, харак-

теризуется двусторонностью поражения и мембранодеструктивными процессами [18, 26].

Геморрагический синдром является одним из проявлений мезенхимальных дисплазий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани. Так, при пролапсе митрального клапана обнаруживаются нарушения в разных звеньях системы гемостаза: агрегационной функции тромбоцитов, активности фактора Виллебранда и конечном этапе свертывания крови. Вместе с тем у пациентов с пролапсом нередко выявляются признаки геморрагического синдрома: частые носовые кровотечения, петехиально-пятнистые высыпания на коже, повышенная кровоточивость десен, длительное кровотечение при порезах.

Однако необходимо отметить, что взаимосвязь между внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии и особенностями морфологии и функции внутренних органов изучена недостаточно. Остаются неясны-

ми вопросы о частоте и клинической значимости отдельных малых аномалий развития, о сочетании внешних проявлений диспластического синдрома с характером и степенью вовлеченности центральной и вегетативной нервной систем и внутренних органов в системную патологию соединительной ткани; о клинической форме проявлений поражений со стороны внутренних органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из изложенного выше, представляется необходимым дальнейшее изучение роли дисплазии соединительной ткани в формировании и развитии заболеваний внутренних органов с целью ранней ее диагностики, клинической оценки, профилактики и лечения связанных с ней заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политекс, 2010. С. 115.
2. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиоргановых нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. 44 с.
3. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Говорова С.Е. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани // Пульмонология. 2013. № 6. С. 21–27.
4. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П., Виктор С.И., Киселева Д.С. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // Рос. мед. вести. 2009. Т. 14, № 1. С. 76–85.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009. 714 с.
6. Bella J., Eaton M., Brodsky B., Berman H.M. Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution // Science. 1994. Vol. 266 (5182). P. 75–81.
7. Датковский Б.М., Гакман В.В., Лужанский А.Л. Синдром Элерса — Данлоса // Клин. медицина. 1990. № 1. С. 112–214.
8. Мартынов А.И., Яковлев В.М., Нечаева Г.И. и др. Диагностика и тактика ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани в условиях первичной медико-санитарной помощи: Метод. рекомендации. Омск, 2013. 135 с.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск, 2007. 188 с.
10. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В. Патология желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: Тез. докл. VII конгресса педиатров России. М., 2002. 325 с.

REFERENCES

1. Zemtsovsky E.V. (2010). *Connective Tissue Dysplasia of the Heart*. Saint-Petersburg: Politeks, 115 p. In Russ.
2. Arsentiev V.G. (2012). *Connective tissue dysplasia as a constitutional basis for multiple organ disorders in children: Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Saint-Petersburg, 44 p. In Russ.
3. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Govorova S.E. (2013). Clinical variants of bronchopulmonary syndrome in connective tissue dysplasia. *Russian Pulmonology*, 6, 21–27. In Russ.
4. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P., Viktorov S.I., Kiseleva D.S. (2009). Clinical and prognostic criteria for connective tissue dysplasia. *Russian Medical Bulletin*, 14 (1), 76–85. In Russ.
5. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. (2009). *Connective Tissue Dysplasia: A Guide for Physicians*. Saint-Petersburg: ELBI, 714 p. In Russ.
6. Bella J., Eaton M., Brodsky B., Berman H.M. (1994). Crystal and molecular structure of a collagen-like peptide at 1.9 Å resolution. *Science*, 266 (5182), 75–81.
7. Datkovsky B.M., Gakman V.V., Luzhanskij A.L. (1990). Ehlers-Danlos syndrome. *Clinical Medicine*, 1, 112–214. In Russ.
8. Martynov A.I., Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. et al. (2013). *Diagnostics and Management Tactics of Patients with Connective Tissue Dysplasia in Conditions of Primary Health Care: Guideline*. Omsk, 135 p. In Russ.
9. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. (2007). *Connective Tissue Dysplasia: Terminology, Diagnostics, Patient Management Tactics*. Omsk, 188 p. In Russ.
10. Chemodanov V.V., Bulankina E.V. (2002). Pathology of the gastrointestinal tract in children with connective tissue dysplasia. *Pediatric Gastroenterology: Present*

11. Соловьева Л.В. Клинико-функциональная оценка сердечно-сосудистой системы у подростков с внешними фенотипическими признаками соединительнотканной дисплазии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 23 с.
12. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и аномально расположенными хордами // Терапевт. арх. 1996. Т. 68, № 2. С. 40–43.
13. Glesby M., Pyeritz R.E. Association of mitral value prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. 1989. Vol. 262 (4). P. 523–528.
14. Степура О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995. 49 с.
15. Boudoulas H., Kolibash A.J. jr, Baker P., King B.D., Wooley C.F. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms // Am. Heart J. 1989. Vol. 118 (4). P. 796–818.
16. Тарасова А.А., Гаврюшова Л.П., Коровина Н.А. и др. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2000. Т. 79, № 5. С. 42–46.
17. Нечаева Г.И., Вихторова И.А. Торакодиафрагмальное сердце при дисплазиях соединительной ткани — природно-экспериментальная модель диастолической дисфункции // Сердечная недостаточность. 2001. № 6. С. 284–286.
18. Ключникова М.А. Значение соединительнотканной дисплазии в развитии некоторых соматических заболеваний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 22 с.
19. Евсеньева М.Е., Бессонова И.А., Гаспарян Н.В. Бронхообструктивный синдром и соединительнотканная дисплазия // Здоровье и болезнь как состояние человека: сб. научных трудов. Ставрополь, 2000. 641 с.
20. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 1999. № 1. С. 49–52.
21. Чемоданов В.В., Буланкина Е.В., Горнаков И.С. Дисплазия соединительной ткани в популяции детей // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. докл. 1-го Всерос. конгресса. М., 2002. 114 с.
22. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 1998. 20 с.
23. Лебеденко Т.Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Омск, 1999. 22 с.
24. Вальцова Е.Д. Особенности течения патологии органов пищеварения у больных с синдромом пролапса митрального клапана: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
25. Буланкина Е.В., Чемоданов В.В., Горнаков И.С. Висцеральные нарушения с врожденной дисплазией и Future: VII Congress of Russian Pediatricians (Abstracts). 325 p. In Russ.
11. Solovyova L.V. (1999). Clinical and functional assessment of the cardiovascular system in adolescents with external phenotypic signs of connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Saint-Petersburg, 23 p. In Russ.
12. Martynov A.I., Stepura O.B., Ostroumova O.D. (1996). Markers of connective tissue dysplasia in patients with idiopathic prolapse of atrioventricular valves and abnormally located chords. *Therapeutic Archives*, 68 (2), 40–43. In Russ.
13. Glesby M., Pyeritz R.E. (1989). Association of mitral value prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*, 262 (4), 523–528.
14. Stepura O.B. (1995). Heart connective tissue dysplasia syndrome: Dr. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 49 p. In Russ.
15. Boudoulas H., Kolibash A.J. jr, Baker P., King B.D., Wooley C.F. (1989). Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am. Heart J.*, 118 (4), 796–818.
16. Tarasova A.A., Gavrushova L.P., Korovina N.A. et al. (2000). Cardiac signs of connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics*, 79 (5), 42–46.
17. Nechaeva G.I., Vikhtorova I.A. (2001). Thoracodiaphragmatic heart in connective tissue dysplasia — a natural experimental model of diastolic dysfunction. *Cardiac Insufficiency*, 6, 284–286. In Russ.
18. Klyuchnikova M.A. (2003). The value of connective tissue dysplasia in the development of some somatic diseases in children: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 22 p. In Russ.
19. Evsenyeva M.E., Bessonova I.A., Gasparyan N.V. (2000). Broncho-obstructive syndrome and connective tissue dysplasias. In *Health and Disease as a Human Condition: Collection of Scientific Papers*. Stavropol, 641 p. In Russ.
20. Gavalov S.M., Zelenskaya V.V. (1999). Features of clinical signs and course of various forms of bronchopulmonary pathology in children with minor forms of connective tissue dysplasia. *Pediatrics*, 1, 49–52.
21. Chemodanov V.V., Bulankina E.V., Gornakov I.S. (2002). Connective tissue dysplasia in the population of children. Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery. I Russian Congress (Abstract). Moscow, 114 p. In Russ.
22. Zelenskaya V.V. (1998). Features of bronchial asthma in children with connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Novosibirsk, 20 p. In Russ.
23. Lebedenko T.N. (1999). Clinical and morphological characteristics of Helicobacter-associated gastritis in patients with connective tissue dysplasia: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Omsk, 22 p. In Russ.
24. Valtsova E.D. (1998). Features of the course of the digestive system pathology in patients with mitral valve prolapse syndrome: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Moscow, 24 p. In Russ.
25. Bulankina E.V., Chemodanov V.V., Gornakov I.S. (2002). Visceral disorders with congenital connective

- зией соединительной ткани // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Тез. докл. 1-го Всерос. конгресса. М., 2002. 92 с.
26. Тимофеева Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1996. 23 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдукадилова Наргиза Батырбековна — ассистент кафедры педиатрии № 2, неонатологии и пропедевтики детских болезней, Самаркандского государственного медицинского института (Республика Узбекистан).

Раббимова Дильфуза Тоштемировна — д-р мед. наук, доцент кафедры педиатрии № 2, неонатологии и пропедевтики детских болезней, Самаркандского государственного медицинского института (Республика Узбекистан).

Хаятова Зульфия Базарбековна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Абдукадилова Н.Б., Раббимова Д.Т., Хаятова З.Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 126–135.

- tissue dysplasia. Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery. I Russian Congress (Abstract). Moscow, 92 p. In Russ.
26. Timofeeva E.P. (1996). Connective tissue dysplasia in children with congenital malformations of the urinary system: Cand. Sci. (Med.) Thesis. Novosibirsk, 23 p. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Abdukadirova Nargiza Batyrbekovna — Assistant, Department of Pediatrics No. 2, Neonatology and Propedeutics of Childhood Diseases, Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan).

Rabbimova Dिल्фуза Toshtemirovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics No. 2, Neonatology and Propedeutics of Childhood Diseases, Samarkand State Medical Institute (The Republic of Uzbekistan).

Khayatova Zulfiya Bazarbekovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Abdukadirova N.B., Rabbimova D.T., Khayatova Z.B. The role of connective tissue dysplasias in pathology of various body systems. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 126–135.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество

(полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала
«Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России
в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences
ссылка на источник — обязательна
Ответственность за достоверность сведений в рекламе несет рекламодатель

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:
<http://jsms.ngmu.ru>
<https://elibrary.ru>

Выпускающий редактор *В.Г. Кузнецова, Н.А. Лазарева*
Корректурa *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн *О.В. Пустынникова, Т.В. Соболева*
Дизайн обложки *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 27.10.2020. Формат 60 × 84/8
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл. печ. л. 16,56. Тираж 1000 экз. Изд. № 114 с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@mail.ru
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29

ISSN 2542-1174



9 772542 117003