

ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ СЕКРЕТОРНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мальцева Н.В.¹, Лапутенко Т.А.², Архипова С.В.³, Смирнова А.Ш.¹,
Лыкова О.Ф.¹, Горбатовский Я.А.¹, Мещерякова О.А.⁴

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

² ООО «МЕДИКА-2», г. Новокузнецк, Россия

³ ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29», г. Новокузнецк, Россия

⁴ ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк, Россия

Резюме. Недостаточность локального иммунитета может играть немаловажную роль в патогенезе сепсиса, а значит, и септического (острого) инфекционного эндокардита (ИЭ). В работе исследовали содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в сыворотке крови пациентов обоего пола с сепсисом (26 женщин и 32 мужчины), острым (11 женщин и 23 мужчины) и подострым (7 женщин и 13 мужчин) ИЭ в зависимости от локализации очага инфицирования (ангиогенный или неангиогенный), исхода заболевания и носительства генотипических вариантов локуса гена глутатион-S-трансферазы Пи1 (*GSTP1*^{11e105Val}). В качестве группы контроля обследовали лиц, не имеющих признаков очаговой и системной инфекции и не страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (25 женщин и 24 мужчины). В работе применяли иммуноферментный анализ и аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию. Найдено, что при большой индивидуальной вариабельности концентрации sIgA в сыворотке крови при сепсисе и ИЭ у большинства больных наблюдается значительное (в среднем в 4 раза) ее повышение в сравнении с контролем, как у мужчин, так и у женщин, особенно выраженное при остром течении ИЭ (в среднем в 5 раз в сравнении с контролем). Подострый ИЭ характеризуется меньшим количеством sIgA в циркуляции, чем острый ИЭ и сепсис, что можно использовать при ранней дифференциальной диагностике данных нозологий. Гендерных различий в содержании sIgA не обнаружено. При сепсисе с неангиогенным источником инфекции уровень sIgA был выше, чем при ангиогенном инфицировании. Не обнаружено его связи с выживаемостью (летальностью), что исключает тестируемый показатель из числа прогностических маркеров сепсиса и ИЭ. Носительство гетерозиготного генотипа *GSTP1*^{11e105Val} усиливает риск развития сепсиса и ИЭ независимо от варианта его течения, а гомозиготный генотип *GSTP1*^{11e105Ile} предрасполагает к более высокому содержанию иммуноглобулина в циркуляции, чем генотип *GSTP1*^{11e105Val}. Таким образом, широкий диапазон индивидуальной вариабельности уровня sIgA в циркуляции при сепсисе и инфекционном эндокардите может быть обусловлен локализацией очага инфицирования и генетическими факторами.

Ключевые слова: сепсис, острый и подострый инфекционный эндокардит, сывороточный секреторный IgA, локус гена *GSTP1*^{11e105Val}

Адрес для переписки:

Мальцева Нина Васильевна
Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
Тел.: 8 (3843) 45-56-41.
Факс: 8 (3843) 45-42-19.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Address for correspondence:

Mal'tseva Nina V.
Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical
Education
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley ave, 5.
Phone: 7 (3843) 45-56-41.
Fax: 7 (3843) 45-42-19.
E-mail: ninamaltseva2015@mail.ru

Образец цитирования:

Н.В. Мальцева, Т.А. Лапутенко, С.В. Архипова, А.Ш. Смирнова, О.Ф. Лыкова, Я.А. Горбатовский, О.А. Мещерякова «Циркуляторный секреторный иммуноглобулин А при септических заболеваниях» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 711-720. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-711-720
© Мальцева Н.В. и соавт., 2018

For citation:

N.V. Mal'tseva, T.A. Laputenko, S.V. Arkhipova, A.Sh. Smirnova, O.F. Lykova, Ya.A. Gorbatsovskiy, O.A. Meshcheryakova "Circulating secretory immunoglobulin A in septic disorders", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 711-720. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-711-720
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-711-720

CIRCULATING SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A IN SEPTIC DISORDERS

Mal'tseva N.V.^a, Laputenko T.A.^b, Arkhipova S.V.^c, Smirnova A.Sh.^a,
Lykova O.F.^a, Gorbatskiy Ya.A.^a, Meshcheryakova O.A.^d

^a Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch of Russian Medical Academy for Permanent Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

^b MEDICA-2 LLC, Novokuznetsk, Russian Federation

^c Kemerovo Regional Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital No. 29, Novokuznetsk, Russian Federation

^d Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract. Insufficiency of local immunity can play an important role in pathogenesis of sepsis, including septic (acute) infectious endocarditis (IE). The paper presents data on secretory immunoglobulin A (sIgA) contents in blood serum of patients with sepsis (26 women and 32 men), acute (11 women and 23 men) and subacute (7 women and 13 men) IE, depending on localization of the infection site (angiogenic or non-angiogenic), outcome of the disease and carriage of glutathione-S-transferase P1 gene variants (*GSTP1*^{Ile105Val}). A control group consisted of 25 women and 24 men without hypertension and ischemic heart disease and lacking evidence of focal and systemic infection, was examined. Laboratory studies were performed with enzyme immunoassay and allele-specific polymerase chain reaction. We have found that, despite large individual variability of serum sIgA concentration in sepsis and infectious endocarditis, the majority of patients had a significant (on average, 4-fold) IgA increase against controls, in both men and women, especially in acute IE (a mean of 5-fold over control values). Subacute infectious endocarditis is associated with lesser sIgA in circulation than acute IE and sepsis, which may be used for early differential diagnosis of these conditions. There were no gender differences in sIgA contents. In sepsis with non-angiogenic source of infection, the sIgA levels were higher than in angiogenic infection. There was no association of sIgA level with survival (mortality), which excludes this index from predictive markers in sepsis and IE. Carriage of heterozygous *GSTP1*^{Ile105Val} genotype increases the risk of sepsis and IE development, regardless of clinical course, and homozygous genotype *GSTP1*^{Ile105Ile} is associated with higher contents of circulating immunoglobulin than in carriers of *GSTP1*^{Val105Val} genotype. Thus, a wide range of individual variability in of circulating sIgA levels in patients with sepsis and infective endocarditis may be connected with location of infection source and genetic factors.

Keywords: sepsis, acute and subacute infective endocarditis, serum secretory IgA, gene locus *GSTP1*^{Ile105Val}

Введение

Сепсис и инфекционный эндокардит (ИЭ) относятся к наиболее тяжелой патологии человека и нередко развиваются как осложнение хирургических, гинекологических, урологических заболеваний, манипуляций на сердце. Известно, что ИЭ формируется в результате действия факторов, предрасполагающих эндотелий к инфицированию и развитию разрушающего эндокард воспаления. Острый ИЭ, расцениваемый как сепсис [1], характеризуется интоксикацией, наличием вегетаций на клапанах сердца и быстрым развитием клапанной деструкции. При подостром инфекционном эндокардите, вызываемом менее вирулентными возбудителями, наблюдаются не столь выраженные интоксикация и иммунные нарушения.

Выявление иммуносупрессии, развивающейся при тяжелом сепсисе, привело к необходимости измерения количества эндогенных иммуноглобулинов для возможности прогнозирования исхода болезни. В большинстве исследований обычно определяют содержание IgG-, IgM-,

IgA-классов. Их уровни в плазме крови, сниженные до определенных значений, могут указывать на повышенную вероятность неблагоприятного исхода заболевания [7, 9, 20]. Иммунологический мониторинг предлагается использовать для своевременного и персонализированного прогноза септических заболеваний [10], а препараты иммуноглобулинов – в качестве дополнительной терапии при сепсисе или септическом шоке [15].

Немаловажную роль в патогенезе сепсиса может играть и локальный иммунитет. Иммунная система слизистых оболочек, как иммунocyты, так и гуморальные факторы, препятствует проникновению микробов в *l. propria*. Иммунная составляющая мукозального барьера, как первая линия защиты слизистых оболочек кишечника, респираторного тракта и др. от инвазии патогенов, представлена, прежде всего, секреторным IgA (sIgA), который, как известно, осуществляет нейтрализацию вирусов, бактерий и токсинов, ингибирует адгезию микробов к слизистой оболочке [21]. Дисфункция мукозального барьера на любом уровне способна привести к воспалению и повреждению тканей [8]. Недостаточность

по sIgA может играть важную роль в патофизиологии сепсиса, т.к. повышается транслокация бактерий и токсинов в низлежащие ткани и системную циркуляцию, что ведет к развитию вторичных инфекций и множественной органной недостаточности [17]. Таким образом, sIgA может участвовать в патогенезе сепсиса, однако соответствующие исследования немногочисленны, отсутствует количественная характеристика sIgA при инфекционном эндокардите.

В связи с тем, что sIgA обнаруживается в периферической крови [3] и его продукция может зависеть от гена глутатион-S-трансферазы Пи1 (*GSTP1*) [2], кодирующего фермент GSTP1, способный защищать эндотелий от токсических соединений [11], целью работы явилось определение уровня sIgA в сыворотке крови пациентов с сепсисом и инфекционным эндокардитом как носителей различных генотипических вариантов полиморфизма *GSTP1*^{Ile105Val}, связанного с риском развития инфекционного эндокардита [4, 5].

Материалы и методы

Обследовано 54 пациента в возрасте от 26 до 75 лет, находившихся на стационарном лечении в терапевтических клиниках г. Новокузнецка с диагнозом «инфекционный эндокардит», выставленным на основании критериев DUKE. У 34 пациентов (11 женщин и 23 мужчины) было диагностировано острое течение заболевания (оИЭ) – значительная часть из них принимала наркотики внутривенно и у 27 человек обнаружено поражение трикуспидального клапана сердца (ТК). Один человек в этой группе страдал хронической болезнью почек с необходимостью проведения гемодиализа. У трех больных выявлен ревматический порок митрального и аортального клапанов сердца (МК, АК) и проведено протезирование клапанов. Врожденные пороки сердца, пролапс митрального клапана 2-3 степени с систолическим шумом обнаружены у двух пациентов, у одного пациента эндокардит с поражением ТК развился на фоне тяжелой вирусной инфекции. У 20 пациентов (7 женщин и 13 мужчин) диагностировано подострое течение ИЭ (п/оИЭ). В этой группе поражение АК выявлено у 9 человек, у 4 больных инфицирован МК, у 5 пациентов обнаружено сочетанное поражение клапанов МК и АК, у одного больного, принимавшего наркотики внутривенно, – МК и ТК. В данной группе страдали ревматическими пороками сердца пять пациентов, у трех из них выявлен врожденный порок сердца (ВПС). Проведено протезирование клапанов (МК и АК) четырем больным, МК и ТК – одному пациенту, у трех пациентов оперированы АК и МК по поводу ВПС.

У всех больных ИЭ неоднократно проводилось исследование крови на стерильность. У 26

больных выявлены *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus viridans*, у 5 человек – другие возбудители (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*). У остальных больных инфекционный агент не был обнаружен, в основном в группе с подострым течением заболевания, в которой пациенты принимали антибактериальные препараты на амбулаторном этапе лечения.

У пациентов следующей группы в количестве 58 человек (26 женщин и 32 мужчины) диагностирован сепсис на основании критериев Sofa. Основная часть пациентов этой группы находилась в отделении интенсивной терапии, отделениях хирургического профиля после оперативного лечения. Из них 23 пациента оперированы по поводу острой хирургической патологии ЖКТ (холецистит, деструктивный панкреатит, кишечная непроходимость, аппендицит с развитием перитонита). У 9 человек сепсис развился на фоне внутривенного приема наркотиков (ангиогенный сепсис), у 26 человек – другие источники инфекции (неангиогенный сепсис – гнойные процессы кожи и подкожной клетчатки, патология мочеполовой системы, ЖКТ).

Все пациенты получали антибактериальную терапию – антибиотики широкого спектра действия, антикоагулянтную и симптоматическую терапию по показаниям. Смертность госпитализированных пациентов с сепсисом составила 29%, а больных с оИЭ – 13%.

В группу контроля включены 49 лиц в возрасте от 27 до 74 лет (25 женщин и 24 мужчины), не имеющих признаков очаговой и системной инфекции и не страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Все обследованные лица проживали на территории Кемеровской области и были русскими. Забор крови и молекулярно-генетические исследования проводились на основании их информированного согласия.

Забор образцов периферической крови у больных ИЭ проводили на 2-4 день и у больных сепсисом – в течение 1-2 недель после госпитализации. Выделение сыворотки проводили стандартно. Для выделения геномной ДНК забирали по 3 мл цельной венозной крови в стандартные стерильные вакуумные одноразовые пластиковые пробирки, содержащие ЭДТА-К3 (IMPROVE, Китай). ДНК выделяли с помощью коммерческого реагента «ДНК-экспресс-кровь-плюс» или «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Генотипирование осуществляли по полиморфному локусу *rs1695* (нуклеотидная замена *GSTP1*^{313A>G}, аминокислотная замена *GSTP1*^{Ile105Val}, альтернативное название *GSTP1*^{I105V}) гена *GSTP1* с использованием соответствующих комплектов реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека «SNP-экспресс» (НПФ «Литех», Мо-

сква) с помощью метода аллель-специфической полимеразной реакции.

В образцах сывороток крови определяли концентрацию секреторного иммуноглобулина А (sIgA) методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном автоматическом анализаторе Лазурит (Dunex Technol., США) с использованием стандартного набора реагентов IgA секреторный-ИФА-БЕСТ А-8668 (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Математическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакетов статистических программ InStatII, Microsoft Excel. Стандартная обработка включала подсчет выборки (n – количество обследованных лиц), средних арифметических величин (M), стандартных ошибок среднего (m), 95%-ного доверительного интервала (95% CI). Значимость различий показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (p). Корреляционную связь между показателями оценивали с помощью непараметрического критерия Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Содержание sIgA в сыворотке крови обследованных лиц

Анализ показал (табл. 1), что в отличие от группы контроля, в которой концентрация sIgA варьировала от 0,9 до 5,9 мг/л у обследованных лиц, у больных ИЭ она составила более широкий диапазон и с более высокими граничными значениями – от 3 мг/л до 23 мг/л. При этом только у девяти (17%) человек с ИЭ она была меньше 5,9 мг/л, т.е. меньше верхней границы диапазона группы контроля и меньше ориентировочной верхней границы нормы (5,47 мг/л), приведенной в инструкции к используемому набору реагентов А-8668, в соответствии с которой интервал концентрации sIgA в сыворотке крови здоровых доноров составляет 1,69–5,47 мг/л (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). У остальных пациентов с ИЭ (45 человек, 83%) искомая концентрация ($14,5 \pm 0,8$ мг/л, диапазон значений 5,94–22,5 мг/л) была больше в сравнении с контролем в среднем в 4,5 раза ($p < 0,0001$). В среднем уровень иммуноглобулина в группе с ИЭ был выше, чем в контроле, в 4 раза ($p < 0,0001$).

При анализе концентрации sIgA в группе больных ИЭ с учетом варианта течения заболевания было обнаружено, что она была самой высокой у лиц с оИЭ – в среднем выше соответствующего значения у лиц с п/оИЭ в 1,5 раза ($p < 0,05$), а по сравнению с контролем – в 5 раз ($p < 0,0001$). У 2 (6%) человек с оИЭ концентрация sIgA составила 4,3 мг/л и 5,1 мг/л, у остальных (32 человека,

94%) – статистически значимо выше нормы, колеблясь от 5,9 мг/л до 22,5 мг/л (среднее значение $15,4 \pm 0,9$ мг/л, $n = 32$, $p < 0,0001$ в сравнении с контролем).

В группе лиц с подострым течением ИЭ у семи (35%) человек концентрация sIgA варьировала от 3,0 до 5,2 мг/л, у остальных тринадцати (65%) человек превышала максимальный показатель контроля, 5,9 мг/л, составляя интервал от 6,7 мг/л до 21,8 мг/л, в среднем больше, чем в группе контроля, в 3 раза ($p < 0,0001$), но меньше, чем в группе с оИЭ, в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Хотя индивидуальная вариабельность тестируемого показателя была сходной при оИЭ и п/оИЭ (табл. 1), отмечено, что у 25 человек (81%) с оИЭ концентрация иммуноглобулина была выше 10 мг/л, а в группе лиц с подострым течением заболевания у подавляющего большинства больных п/оИЭ (14 человек, 78%) концентрация этого белка была меньше 10 мг/л, что возможно использовать при ранней дифференциальной диагностике данных нозологий. Подтверждением такой возможности является дополнительный аргумент в виде найденной достоверной положительной корреляционной связи между концентрацией sIgA и диагнозом оИЭ среди обследованных лиц с оИЭ и п/оИЭ (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,4084, $n = 54$, $p = 0,0022$). Соответственно, между концентрацией sIgA и установленным диагнозом п/оИЭ выявлена отрицательная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена равен -0,4084, $n = 54$, $p = 0,0022$).

Гендерных различий в содержании sIgA у обследуемых больных ИЭ не обнаружено. Как у мужчин, так и у женщин наблюдался повышенный уровень иммуноглобулина при разном варианте течения ИЭ в сравнении с контролем, а при остром течении – больше, чем при подостром, в среднем в 1,5 раза ($p < 0,05$).

При сепсисе (табл. 1) количество sIgA в сыворотке крови, как у мужчин, так и у женщин, было также существенно выше, чем в контроле – в среднем в 4 раза ($p < 0,0001$). Размах данного показателя в исследованной выборке находился в сходном с ИЭ диапазоне значений. У 21 (38%) пациента из 58 обследованных больных выявлено более 5,9 мг/л sIgA, максимального значения в группе контроля. Статистически значимых различий между группами с сепсисом и ИЭ по тестируемому показателю не было обнаружено, однако сравнение выборок значений sIgA при подостром течении ИЭ и сепсисе позволило их выявить – при п/оИЭ уровень иммуноглобулина меньше, чем при сепсисе, как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,05$).

Таким образом, развитие инфекционного эндокардита и сепсиса сопровождается значитель-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ sIgA (мг/л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (ИЭ), ОСТРОМ (оИЭ) И ПОДОСТРОМ (п/оИЭ), И СЕПСИСЕ

TABLE 1. CONTENTS OF sIgA (mg/l) IN BLOOD SERUM OF INDIVIDUALS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS (IE), ACUTE (aIE) AND SUBACUTE (saIE) CLINICAL COURSE, AND SEPSIS

ИЭ IE	оИЭ aIE	п/оИЭ saIE	Сепсис Sepsis	Сепсис + оИЭ Sepsis + aIE	Контроль Control
1	2	3	4	5	6
Все обследованные лица All the persons under study					
12,8±0,98* (54) 2,99-22,5** p ₆ < 0,0001	14,8±0,98 (34) 4,3-22,5 p ₃ = 0,0030 p ₆ < 0,0001	9,5±1,4 (20) 2,99-21,8 p ₄ = 0,0368 p ₅ = 0,0081 p ₆ < 0,0001	12,6±0,8 (58) 2,7-22,8 p ₆ < 0,0001	13,4±0,7 (92) 2,7-22,8 p ₆ < 0,0001	3,2±0,3 (49) 0,9-5,9
Мужчины Men					
13,4±1,1 (36) 4,3-22,5 p ₆ < 0,0001	15,2±1,2 (23) 4,3-22,5 p ₃ = 0,0562, p _{сз} = 0,0254 p ₆ < 0,0001	10,3±1,8 (13) 4,9-21,8 p ₆ < 0,0001 p ₅ = 0,0681	12,9±1,3 (32) 3,6-22,8 p ₆ < 0,0001	14,2±0,9 (55) 3,6-22,8 p ₆ < 0,0001	3,6±0,5 (24) 0,9-5,9
Женщины Women					
11,6±1,5 (18) 2,99-22,3 p ₆ < 0,0001	13,9±1,7 (11) 5,9-22,3 p ₃ = 0,0346 p ₆ < 0,0001	8,0±2,1 (7) 2,99-19,0 p ₆ = 0,0019 p ₅ = 0,079	11,7±1,2 (26) 2,7-22,1 p ₆ < 0,0001	12,3±1,0 (37) 2,7-22,3 p ₆ < 0,0001	2,7±0,2 (25) 1,3-5,7

Примечание. В этой и последующих таблицах результаты представлены построчно как M±m (*), в круглых скобках количество образцов сыворотки крови, разброс данных от минимального до максимального значения (**); p – критерий Манна–Уитни, цифровое/буквенное обозначение рядом с p указывает на сравниваемую группу; p_c – критерий Стьюдента, рассчитанный при условии нормального распределения выборки.

Note. In this and the following tables, the results are consequently shown as M±m (*); in parentheses, number of serum samples, data ranging from minimal to maximal values (**); p, Mann–Whitney test, a numerical/next to p indicates to the compared group; p_c is a difference by Student's test calculated under the condition of a normal distribution of the sample.

ным повышением сывороточного уровня sIgA в сравнении с контролем, как у мужчин, так и у женщин, особенно выраженным при остром течении ИЭ. Подострое течение ИЭ характеризуется меньшим количеством sIgA в циркуляции, чем острый ИЭ и сепсис, что можно использовать для расширения спектра лабораторно-диагностических тестов при ранней дифференциальной диагностике данных нозологий.

Уровень сывороточного sIgA при разных исходах и очагах инфекции

Летальный исход в клинике при сепсисе (29%) оказался выше, чем при оИЭ (13%) (p = 0,0404), и зависел от возраста. Так, возраст умерших от сепсиса (n = 18) составил 60,3±3,7 лет, а возраст выживших (n = 32) – 47,3±2,6 лет (p = 0,0141), но концентрация сывороточного sIgA у этих больных варьировала в сходных пределах и в среднем составила, соответствен-

но, 12,1±1,4 мг/л и 12,3±1,2 мг/л (p > 0,05). При оИЭ исход заболевания не зависел от возраста – средний возраст умерших составил 32,8±2,4 года (n = 5) и у выживших – 34,7±1,3 лет (n = 27), (p > 0,05), и также не выявлено различий в уровне иммуноглобулина. Данные, представленные в таблице 2, показывают, что сывороточный уровень sIgA не связан с исходом заболевания.

Влияние очага заражения на уровень sIgA найдено лишь в группе с сепсисом, в которой неангиогенное инфицирование приводило к большему содержанию иммуноглобулина в циркуляции (14,3±1,3 мг/л, n = 21, диапазон значений 3,8–22,8 мг/л), чем ангиогенное (10,4±1,3 мг/л, n = 25, диапазон значений 2,7–22,1 мг/л, p = 0,0325). В группе с ИЭ уровень иммуноглобулина не зависел от локализации предполагаемого источника инфекции.

Поиск ассоциации полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ с риском развития исследуемых заболеваний

В группах пациентов с сепсисом и ИЭ разного течения в сравнении с группой контроля преобладали гетерозиготные носители полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$, то есть такое носительство может предрасполагать к повышению риска развития не только ИЭ [12], как острого, так и подострого течения, но и сепсиса, что подтверждено статистически (табл. 3).

Уровень сывороточного sIgA при носительстве различных генотипов локуса $GSTP1^{Ile105Val}$ и разном исходе исследуемых заболеваний

Выявлено, что уровень сывороточного sIgA связан с носительством генотипических вариантов локуса $GSTP1^{Ile105Val}$ (табл. 4). Генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$ предрасполагает к более высокому содержанию иммуноглобулина в циркуляции, чем генотип $GSTP1^{Val105Val}$, у пациентов с сепсисом и оИЭ ($p_{II/VV} = 0,0542$), что также подтверждается отрицательной достоверной корреляционной связью содержания sIgA с носительством генотипа $GSTP1^{Val105Val}$ ($r = -0,391$ $p_r = 0,022$). Хотя связи уровня иммуноглобулина с исходом болезни при носительстве различных вариантов $GSTP1^{Ile105Val}$ не выявлено, все же максимальный уровень sIgA в данном исследовании был обнаружен у выжив-

ших гетерозигот с оИЭ ($15,9 \pm 1,0$ мг/л, диапазон вариабельности 6,4-22,5 мг/л).

Обсуждение

До сих пор остается невыясненным, почему одни и те же микроорганизмы могут вызывать в организме воспалительный процесс разной степени тяжести — от локальных поражений у одних пациентов до септических состояний, нередко осложненных смертельно опасным инфекционным эндокардитом, у других. Одним из предрасполагающих факторов риска генерализации инфекции является снижение общего и, возможно, локального иммунитета. В представленной работе оценено содержание секреторного IgA в сыворотке крови больных с инфекционным эндокардитом острого и подострого течения и сепсисом без инфекционного поражения эндокарда. При известной гиперактивации В-звена иммунной системы при сепсисе и ИЭ содержание sIgA в циркуляции при ИЭ и его остром и подостром течении оценено нами впервые. Оно широко варьировало в исследованных выборках как при ИЭ, так и при сепсисе, значительно превышая сывороточный уровень sIgA у здоровых лиц как в среднем, так и в интервале индивидуальной вариабельности. Выявлено, что подострый ИЭ у большинства пациентов характеризуется

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ sIgA (мг/л) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ РАЗНОМ ИСХОДЕ ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА (оИЭ) И СЕПСИСА

TABLE 2. SERUM sIgA CONTENTS (mg/l) IN THE EXAMINED INDIVIDUALS WITH DIFFERENT OUTCOMES OF ACUTE INFECTIVE ENDOCARDITIS (aIE) AND SEPSIS

оИЭ aIE		Сепсис Sepsis		Сепсис + оИЭ Sepsis + aIE	
Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived
1	2	3	4	5	6
Все обследованные лица All the persons under study					
14,0±2,5 (7) 5,9-21,3	15,0±1,1 (27) 4,3-22,5	12,5±1,4 (17) 5,3-22,4	12,7±1,1 (42) 2,7-22,8	13,0±1,2 (24) 5,3-22,4	13,6±0,8 (69) 2,7-22,8
Мужчины Men					
15,4±2,4 (6) 6,5-21,3	15,1±1,4 (17) 4,3-22,5	12,6±2,0 (10) 5,2-22,4	13,8±1,5 (22) 3,6-22,8	13,6±1,5 (16) 5,2-22,4	14,4±1,1 (39) 3,6-22,8
Женщины Women					
5,94 (1)	14,7±1,7 (10) 7,9-22,3	12,4±2,0 (7) 5,4-21,4	11,3±1,4 (20) 2,7-22,1	10,9±1,9 (8) 5,4-21,4	12,5±1,1 (30) 2,7-22,3

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА $GSTP1^{Ile105Val}$ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (ИЭ), ОСТРОМ (оИЭ) И ПОДОСТРОМ (п/оИЭ), И СЕПСИСЕ

TABLE 3. FREQUENCY OF THE $GSTP1^{Ile105Val}$ GENOTYPES IN INDIVIDUALS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS (IE), ACUTE (aIE) AND SUBACUTE (saIE) CLINICAL COURSE, AND SEPSIS

ИЭ IE	оИЭ aIE	п/оИЭ saIE	Сепсис Sepsis	Сепсис + оИЭ Sepsis + aIE	Контроль Control
1	2	3	4	5	6
Генотип $GSTP1^{Ile105Ile}$ $GSTP1^{Ile105Ile}$ genotype					
14* [25]** $p_7 = 0,0445$ OR = 0,4229 (0,2-0,9)	8 [24] $p_7 = 0,0443$ OR = 0,3718 (0,1-0,9)	6 [30]	17 [30]	25 [28] $p_7 = 0,0446$ OR = 0,4647 (0,2-0,9)	24 [45]
Генотип $GSTP1^{Ile105Val}$ $GSTP1^{Ile105Val}$ genotype					
37 [69] $p_7 = 0,0002$ OR = 4,609 (2,0-10,4)	25 [74] $p_7 = 0,0002$ OR = 5,88 (2,3-15,3)	12 [60] $p_7 = 0,0358$ OR = 3,176 (1,1-9,2)	33 [59] $p_7 = 0,0070$ OR = 3,04 (1,4-6,7)	58 [64] $p_7 = 0,0002$ OR = 3,84 (1,9-7,9)	17 [32]
Генотип $GSTP1^{Val105Val}$ $GSTP1^{Val105Val}$ genotype					
3 [6] $p_7 = 0,0128$ OR = 0,2010 (0,1-0,8)	1 [2] $p_7 = 0,0131$ OR = 0,1035 (0,0-0,8)	2 [10]	6 [11]	7 [8] $p_7 = 0,0197$ OR = 0,2882 (0,1-0,8)	12 [23]

Примечание. * – число проанализированных вариантов генотипов; в квадратных скобках – в процентах; p – критерий Манна–Уитни, цифровое обозначение рядом с p указывает на сравниваемую группу; OR – соотношение шансов, в круглых скобках – 95%-ный доверительный интервал.

Note. * shows the number of patients with different genotypes; percentage of total group (in square brackets). p values reflect differences by the Mann–Whitney test; p values for specific groups are denoted by appropriate figures; OR, odds ratio and 95% confidence interval (in parentheses).

меньшими значениями этого иммуноглобулина в циркуляции, чем острый ИЭ и сепсис. Не обнаружено связи sIgA с выживаемостью (или летальностью) обследованных пациентов, что исключает данный показатель из числа прогностических маркеров сепсиса и ИЭ. Можно предположить, что такая связь имеет место лишь при тяжелом сепсисе/септическом шоке, когда низкие уровни в плазме эндогенных иммуноглобулинов других классов, общих IgG1, IgM и IgA, указывают на неблагоприятный прогноз [9].

Проведенное генотипирование больных ИЭ и сепсисом по полиморфному локусу $GSTP1^{Ile105Val}$ выявило накопление гетерозигот в группе пациентов с сепсисом, как и в группе с ИЭ [5], что позволяет сделать вывод об ассоциации риска развития сепсиса, а также ИЭ независимо от его нозологических форм, с гетерозиготным носительством данного полиморфизма. Локус $GSTP1^{Ile105Val}$ может иметь отношение не только к риску развития септического заболевания, но и к его прогнозу и/или к эффективности лечения, поскольку генетически детерминированная высокая эффективность антиоксидантных ферментов, к которым относится и глутатион-S-

трансфераза P1, может способствовать лучшим терапевтическим результатам [6].

Большее содержание исследуемого иммуноглобулина у гомозигот $GSTP1^{Ile105Ile}$ в сравнении с гомозиготными носителями $GSTP1^{Val105Val}$ при остром ИЭ и сепсисе соответствует полученным нами ранее данным о сходной зависимости локального уровня секреторного иммуноглобулина А от полиморфизма $GSTP1^{Ile105Val}$ [2].

Таким образом, выявленный нами широкий диапазон индивидуальной вариативности уровня sIgA в циркуляции при исследуемых нозологиях может быть обусловлен и локализацией очага инфицирования (ангиогенный или неангиогенный) и генетическими факторами. Давно известно, что наблюдаемая в популяциях вариативность иммунного ответа наследуется [13] и зависит не только от генетического статуса системы HLA II класса [14, 16], но и от вариантов генов в других областях генома (*TAC1*, *ICOS*, *BAFFR*, *CD81*, *CD20*, *CD19*, *CD21* и другие), определяющих дефекты в развитии В-клеток и формирование иммунодефицитов [18]. Около 30 генов участвуют в созревании В-клеток у человека [12, 19]. В литературе нами найдена работа, указы-

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО IgA (мг/л) У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ЛОКУСА *GSTP1*^{ILE105VAL} И РАЗНОМ ИСХОДЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ [ИЭ], ОСТРЫЙ [ОИЭ] И ПОДОСТРЫЙ [п/ОИЭ], И СЕПСИС)

TABLE 4. IgA CONTENT (mg/l) IN BLOOD SERUM OF THE EXAMINED INDIVIDUALS WITH CERTAIN *GSTP1*^{ILE105VAL} GENOTYPES AND DIFFERENT OUTCOMES OF THE DISEASES UNDER STUDY (INFECTIOUS ENDOCARDITIS [IE], ACUTE [aIE], AND SUBACUTE [s/aOIE], AND SEPSIS)

ИЭ IE	ОИЭ aIE		п/ОИЭ saIE	Сепсис Sepsis		Сепсис + ОИЭ Sepsis + aIE		Контроль Control
1	2		3	4		5		6
Генотип <i>GSTP1</i>^{ILE105Ile} <i>GSTP1</i>^{ILE105Ile} genotype								
12,1±1,6 (14) 5,0-21,7 p ₆ < 0,0001 p _{IIIIVV} = 0,0206	13,9±2,2 (8) 5,6-21,7 p ₆ = 0,0443		9,8±2,0 (6) 5,0-19,0	14,5±1,7 (17) 4,7-22,8		14,3±1,3 (25) 4,7-22,8 p ₆ = 0,0446 p _{IIIIVV} = 0,0542		3,5±0,6 (18) 1,3-13,2
	Умерли Died	Выжили Survived		Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived	
	15,2±3,1 (4) 6,5-19,9	12,6±3,6 (4) 5,1-21,7		13,3±3,0 (6) 5,4-21,4	14,4±2,0 (12) 4,7-22,8	14,0±2,1 (10)	14,0±1,7 (16)	
Генотип <i>GSTP1</i>^{ILE105Val} <i>GSTP1</i>^{ILE105Val} genotype								
13,7±1,0 (37) 3,0-22,5 p ₆ < 0,0001 p _{IIIIVV} = 0,0168	15,5±1,0 (25) 5,9-22,5 p ₃ = 0,0143 p ₆ = 0,0002		10,0±2,1 (12) 3,0-21,8 p ₆ = 0,0358	12,1±1,1 (33) 2,7-22,4 p ₂ = 0,0462 p ₆ = 0,0070		13,6±0,8 (58) 2,7-22,5 p ₃ = 0,0487 p ₆ = 0,0002		2,9±0,3 (16) 1,4-5,5
	Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived		
	12,5±4,6 (3) 6,0-21,3	15,9±1,0 (22) 6,4-22,5 p _{4выж} = 0,0523	12,6±1,7 (10) 5,2-22,4	11,9±1,4 (23) 2,7-22,1	12,6±1,6 (13) 5,2-22,4	13,9±0,9 (45) 2,7-22,5		
Генотип <i>GSTP1</i>^{Val105Val} <i>GSTP1</i>^{Val105Val} genotype								
5,1±1,1 (3) 3,8-7,3 p ₆ = 0,08	4,3 (1) p ₆ = 0,0131		5,6±1,8 (2) 3,8-7,3	10,8±2,8 (6) 4,3-19,7		9,9±2,6 (7) 4,3-19,7 r = -0,391 p _r = 0,022		3,2±0,3 (11) 1,7-5,5
	Умерли Died	Выжили Survived		Умерли Died	Выжили Survived	Умерли Died	Выжили Survived	
	0	4,3 (1)		5,6 (1)	11,8±3,2 (5) 4,3-19,7	5,6 (1)	10,6±2,9 (6) 4,3-19,7	

Примечание. В круглых скобках – количество обследованных лиц; r – коэффициент корреляция Спирмена; p_r – показатель статистической достоверности коэффициента.

Note. Numbers of examined persons are shown in parentheses; r, Spearman's correlation quotient; p_r, level of statistical significance of the quotient.

вающая на вовлечение глутатион-S-трансфераз двустворчатого моллюска *Mytilus galloprovincialis* в регуляцию врожденных иммунных реакций на бактериальную инфекцию [22]. Авторы основываются на данных о повышении экспрессии

этих ферментов в гемоцитах моллюска после его инфицирования. Полученные нами результаты также могут подтверждать зависимость продукции иммуноглобулинов, в частности секреторного IgA, от активности антиоксидантного фермен-

та GSTP1, детерминируемой соответствующим геном, который, видимо, можно внести в список генов, имеющих отношение к иммунным механизмам развития тяжелых инфекций.

Заключение

Для инфекционного эндокардита и сепсиса характерно значительное повышение сывороточного уровня секреторного IgA в сравнении со здоровыми лицами, особенно выраженное при

остром течении ИЭ как у мужчин, так и у женщин. Содержание иммуноглобулина в циркуляции не зависит от пола, но может зависеть от очага инфицирования, а также от носительства генотипических вариантов гена *GSTP1*. У подавляющего большинства пациентов подострое течение ИЭ характеризуется меньшим количеством sIgA в циркуляции, чем острый ИЭ и сепсис, что можно использовать при ранней дифференциальной диагностике данных нозологий.

Список литературы / References

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение // Клиницист, 2011. Т. 5, № 3. С. 4-9. [Vinogradova T.L. Infective endocarditis: modern course. *Klinitsist = Clinician*, 2011, Vol. 5, no. 3, pp. 4-9. (In Russ.)]
2. Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Мельниченко М.А., Архипова С.В., Онищенко А.Л. Зависимость содержания иммуноглобулинов IgA и IgE в слезной жидкости от полиморфизмов гена глутатион-S-трансферазы-P1 у металлургов с офтальмопатологией // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 6. С. 609-616. [Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Melnichenko M.A., Arkhipova S.V., Onishchenko A.L. The dependence of immunoglobulin IgA and IgE tear levels from glutathione-S-transferase P1 gene polymorphisms in steelworkers with ophthalmopathy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 6, pp. 609-616. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2011-6-609-616.
3. Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Морозова А.В., Архипова С.В., Горбатовский Я.А. Сывороточный секреторный иммуноглобулин А и полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина при алкогольной и неалкогольной жировой болезнях печени // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 5. С. 465-472. [Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Morozova A.V., Arkhipova S.V., Gorbatovskiy Ya.A. Serum secretory immunoglobulin A and Gln223Arg polymorphism of the LEPR gene in alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 5, pp. 465-472. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-5-465-472.
4. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Лыкова О.Ф., Горбатовский Я.А. Полиморфизмы генов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков и риск развития инфекционного эндокардита // Клиническая медицина, 2016. Т. 94, № 8. С. 596-600. [Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Lykova O.F., Gorbatovskiy Ya.A. Polymorphisms of genes encoding enzymes of the xenobiotic detoxification system and the risk of infectious endocarditis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2016, Vol. 94, no. 8, pp. 596-600. (In Russ.)]
5. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Горбатовский Я.А. Связь инфекционного эндокардита с полиморфизмами генов ферментов фазы II системы детоксикации ксенобиотиков // Молекулярная медицина, 2017. Т. 15, № 2. С. 33-38. [Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Gorbatovskiy Ya.A. Association of infective endocarditis with gene polymorphisms of the phase II xenobiotic detoxication system enzymes. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2017, Vol. 15, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)]
6. Alexoudi A., Zachaki S., Stavropoulou C., Gavriili S., Spiliopoulou C., Papadodima S., Karageorgiou C.E., Sambani C. Possible implication of GSTP1 and NQO1 polymorphisms on natalizumab response in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2016, Vol. 46, no. 6, pp. 586-591.
7. Almansa R., Wain J., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D., Martin-Loeches I., Ramirez P., Fermejo-Martin J. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit. Care*, 2013, Vol. 17, no. 1, p. 109.
8. Baumgart D.C., Dignas A.U. Intestinal barrier function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2002, Vol. 5, no. 6, pp. 685-694.
9. Bermejo-Martin J.F., Rodriguez-Fernandez A., Herrán-Monge R., Andaluz-Ojeda D., Muriel-Bombín A., Merino P., García-García M.M., Citores R., Gandía F., Almansa R., Blanco J. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J. Intern. Med.*, 2014, Vol. 276, no. 4, pp. 404-412.
10. Bermejo-Martin J.F., Giamarellos-Bourboulis E.J. Endogenous immunoglobulins and sepsis: New perspectives for guiding replacement therapies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2015, no. 46, pp. 25-28.
11. Conklin D.J., Haberzettl P., Prough R.A., Bhatnagar A. Glutathione-S-transferase P protects against endothelial dysfunction induced by exposure to tobacco smoke. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009, Vol. 296, no. 5, pp. 1586-1597.
12. Conley M.E., Broides A., Hernandez-Trujillo V., Howard V., Kanegane H., Miyawaki T., Shurtleff S.A. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *J. Immunol. Rev.*, 2005, Vol. 203, no. 1, pp. 216-234.
13. Grundbacher F.J. Heritability estimates and genetic and environmental correlations for the human immunoglobulins G, M, and A. *Am. J. Hum. Genet.*, 1974, Vol. 26, no. 1, pp. 1-12.

14. Hammer C., Begemann M., McLaren P.J., Bartha I., Michel A., Klose B., Schmitt C., Waterboer T. Amino acid variation in HLA class II proteins is a major determinant of humoral response to common viruses. *Am. J. Hum. Genet.*, 2015, Vol. 97, no. 5, pp. 738-743.
15. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Am. J. Crit. Care*, 2007, Vol. 35, no. 12, pp. 2677-2685.
16. Lambert N.D., Haralambieva I.H., Kennedy R.B., Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Poland G.A. Polymorphisms in HLA-DPB1 are associated with differences in Rubella virus – specific humoral immunity after vaccination. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 211, no. 6, pp. 898-905.
17. MacFie J., O'Boyle C., Mitchell C.J., Buckley P.M., Johnstone D., Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut*, 1999, Vol. 45, no. 2, pp. 223-228.
18. McHeyzer-Williams M., Okitsu S., Wang N., McHeyzer-Williams L. Molecular programming of B cell memory. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, no. 12, pp. 24-34.
19. Minegishi Y., Rohrer J., Conley M.E. Recent progress in the diagnosis and treatment of patients with defects in early B-cell development. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1999, no. 11, pp. 528-532.
20. Tamayo E., Fernández A., Almansa R., Carrasco E., Goncalves L., Heredia M., Andaluz-Ojeda D., March G., Rico L., Gómez-Herreras J.I., de Lejarazu R.O., Bermejo-Martin J.F. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *Am. J. Crit. Care*, 2012, Vol. 27, no. 6, pp. 616-622.
21. Tyler B.M., Cole M.F. Effect of IgA1 protease on the ability of secretory IgA1 antibodies to inhibit the adherence of *Streptococcus mutans*. *Microbiol. Immunol.*, 1998, Vol. 42, no. 7, pp. 503-508.
22. Wang C., Zhao J., Mu C., Wang Q., Wu H., Wang C. cDNA cloning and mRNA expression of four glutathione-S-transferase (GST) genes from *Mytilus galloprovincialis*. *Fish Shellfish Immunol.*, 2013, Vol. 34, no. 2, pp. 697-703.

Авторы:

Мальцева Н.В. — д.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярной биологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Лапутенко Т.А. — врач-терапевт ООО «МЕДИКА-2», г. Новокузнецк, Россия

Архипова С.В. — к.м.н., врач-лаборант ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29», г. Новокузнецк, Россия

Смирнова А.Ш. — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Лыкова О.Ф. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной биологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Горбатовский Я.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

Мещерякова О.А. — заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ Кемеровской области «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк, Россия

Authors:

Mal'tseva N.V., PhD, MD (Biology), Head, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education — Branch of Russian Medical Academy for Permanent Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Laputenko T.A., Physician (Clinical Therapeutics), MEDICA-2 LLC, Novokuznetsk, Russian Federation

Arkhipova S.V., PhD (Medicine), Laboratory Assistant, Kemerovo Regional Novokuznetsk Municipal Clinical Hospital No. 29, Novokuznetsk, Russian Federation

Smirnova A.S., Junior Research Associate, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education — Branch of Russian Medical Academy for Permanent Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Lykova O.F., PhD (Biology), Leading Research Associate, Research Laboratory of Molecular Biology, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education — Branch of Russian Medical Academy for Permanent Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Gorbatovskiy Ya.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Therapy, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education — Branch of Russian Medical Academy for Permanent Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

Meshcheryakova O.A., Head, Pulmonology Department, Kemerovo Regional Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1, Novokuznetsk, Russian Federation