



Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией

М. П. КОСТИНОВ^{1,2}, В. В. ГАЙНИТДИНОВА², С. В. КАЖАРОВА¹, В. Н. ЗОРИНА³, В. Б. ПОЛИЩУК¹, А. Е. ВЛАСЕНКО⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва, РФ

²ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, РФ

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты ($n = 64$) с нетяжелой формой ВП ($39,62 \pm 9,82$ года, CRB – $650,15 \pm 0,04$ балла). Пациенты разделены на группы: 1-я группа (контроль) получала только стандартную терапию ВП; в двух других группах одновременно со стандартной терапией назначали иммуномодуляторы: во 2-й группе – бактериальный лизат (БЛ), в 3-й группе – азоксимера бромид (АБ). В крови больных определяли концентрации ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина в сроки до лечения (1 день), на 13-й и 60-й дни наблюдения.

Результаты. Исходная концентрация ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и лактоферрина у больных пациентов была статистически значимо выше нормы. Установлено значимое снижение уровня ФНО- α , ИЛ-6, СРБ у всех больных на 13-й и 60-й дни наблюдения по сравнению с 1-м днем, максимальное – у пациентов, получавших иммуномодуляторы. Наибольшее снижение концентрации лактоферрина на 60-й день наблюдения отмечалось в группе больных, принимавших БЛ. Динамика интенсивности снижения концентрации ФНО- α и ИЛ-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена (по сравнению с группой контроля). Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни по ФНО- α в группе БЛ составила 44 [-64; -32]% и 85 [-89; -82]%; в группе АБ – 28 [-40; -20]% и 82 [-86; -80]%; по ИЛ-6 в группе БЛ – 32 [-40; -18]% и 86 [-90; -85]%, в группе АБ – 45 [-53; -38]% и 86 [-88; -84]%. В группе контроля данный показатель для ФНО- α составил 18 [-32; -8]% и 64 [-78; -56]%, для ИЛ-6 – 11 [-20; -1]% и 75 [-81; -74]%.

Заключение. Включение иммуномодуляторов (БЛ, АБ) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы воспаления на 13-й и 60-й дни.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, иммуномодуляторы, медиаторы воспаления, цитокины, лактоферрин, лечение

Для цитирования: Костинов М. П., Гайнитдинова В. В., Кажарова С. В., Зорина В. Н., Полищук В. Б., Власенко А. Е. Влияние иммуномодуляторов на различные маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой внебольничной пневмонией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 36-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43>

The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia

M. P. KOSTINOV^{1,2}, V. V. GAYNITDINOVA², S. V. KAZHAROVA¹, V. N. ZORINA³, V. B. POLISCHUK¹, A. E. VLASENKO⁴

¹Research Institute of Vaccines and Serums Named after I. I. Mechnikov, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

⁴Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effect of immunomodulators on markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia (CAP).

Subjects and methods. Patients ($n = 64$) with mild CAP (39.62 ± 9.82 years, CRB – 650.15 ± 0.04 scores) were enrolled in the study. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (control) received only standard CAP therapy; in the other two groups, immunomodulators were prescribed simultaneously with standard therapy: in Group 2 – bacterial lysate (BL), in Group 3 – azoximer bromide (AB). In the patients, the blood levels of IL-6, TNF- α , C-reactive protein (CRP), lactoferrin were tested before treatment (day 1), and on days 13 and 60 of observation.

Results. The initial levels of TNF- α , IL-6, CRP and lactoferrin in the patients were statistically significantly higher above normal ones. A significant decrease in the levels of TNF- α , IL-6, CRP was found in all patients on the 13th and 60th days of observation compared to the 1st day, the maximum reduction was observed in the patients receiving immunomodulators. The biggest decrease in the level of lactoferrin on the 60th day of observation was noted in the group of patients taking BL. The changes in the rate of TNF- α and IL-6 levels decrease on the 13th and 60th days were also statistically significantly more pronounced (compared to the control group). The changes in the rate of decreasing from the baseline on the 13th and 60th days in TNF- α in the BL Group made 44 [-64; -32]% and 85 [-89; -82]%; in the AB Group – 28 [-40; -20]% and 82 [-86; -80]%; in IL-6 in the BL group – 32 [-40; -18]% and 86 [-90; -85]%, in the AB group – 45 [-53; -38]% and 86 [-88; -84]%. In the control group, this parameter for TNF- α was 18 [-32; -8]% and 64 [-78; -56]%, for IL-6 – 11 [-20; -1]% and 75 [-81; -74]%.

Conclusion. The addition of immunomodulators (BL, AB) to the therapy of patients with mild CAP results in statistically significant decrease in the blood levels of biomarkers of the acute inflammation phase on the 13th and 60th days.

Key words: community-acquired pneumonia, immunomodulators, inflammatory mediators, cytokines, lactoferrin, treatment

For citations: Kostinov M.P., Gaynitdinova V.V., Kazharova S.V., Zorina V.N., Polischuk V.B., Vlasenko A.E. The effect of immunomodulators on various markers of the acute inflammation phase in patients with mild community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 36-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-36-43>

Для корреспонденции:

Гайнитдинова Вилия Вилевна
E-mail: ivv_08@mail.ru

Correspondence:

Viliya V. Gaynitdinova
Email: ivv_08@mail.ru

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи [2, 12, 20, 24]. Чаще всего возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenza*, а также *S. aureus* и *L. pneumophila*. Большой вклад в патогенез заболевания вносят снижение неспецифической резистентности организма, дисфункция локального и системного иммунитета, нарушение процессов свободнорадикального окисления [6, 22]. Токсичные продукты жизнедеятельности бактериальных патогенов и условно-патогенной флоры, индуцирующей развитие пневмонии, могут вызывать явления выраженной интоксикации и неадекватного иммунного ответа даже при легком течении заболевания. Считается общепризнанным, что значительная часть повреждений легких, наблюдаемых при пневмонии, является последствием цитокинового шторма – гиперсекреции провоспалительных цитокинов, провоцирующих нарушения коагуляции, апоптоз клеток микроокружения и прогрессию патологических процессов [13, 21]. Значительную опасность представляет все большее распространение антибиотикорезистентных штаммов, способных не только искажать иммунный ответ, но и приводить к формированию устойчивости к патогенетической терапии [8]. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к лечению ВП, включая использование иммунокорректирующих препаратов [4, 5, 10].

Согласно результатам проведенных клинических исследований, большинство бактериальных иммуномодулирующих препаратов (механических бактериальных лизатов) демонстрируют превосходную безопасность и снижают активность проявления инфекций дыхательных путей. В ряде случаев их применение позволяет снизить количество назначаемых антибиотиков и других препаратов с сохранением эффективности терапии [21]. Считается, что распознавание дендритными клетками бактериальных антигенов в составе подобных препаратов приводит к активации иммунного ответа и выработке антител В-клетками, при этом повышается фагоцитарная активность макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивается продукция лизоцима и секреторного компонента IgA (sIgA) [8]. Это способствует повышению устойчивости организма. Подкожное введение иммуномодуляторов бактериальной природы приводит к поляризации

иммунного ответа, преимущественно по Th1-типу, отмечаются повышение цитотоксичности NK-клеток, увеличение экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 [6].

На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ по применению бактериальных вакцин в лечении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [1, 7, 9, 11]. Однако исследования эффективности применения иммуномодуляторов при ВП разрозненны и не всегда доказательны.

Цель работы: оценить влияние иммуномодуляторов на маркеры острой фазы воспаления у больных с нетяжелой ВП.

Материалы и методы

Клинический набор материала проводился на базе Городской клинической больницы № 57 (г. Москва), ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Городской клинической больницы № 1 (г. Нальчик), Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской Республики (г. Нальчик).

В исследование включены взрослые пациенты ($n = 54$) с нетяжелой формой ВП. При постановке диагноза и назначении лечения пневмонии руководствовались Федеральными клиническими рекомендациями по ведению взрослых больных ВП (2010, 2014 г.). Диагноз нетяжелой ВП ставился на основании клинических, объективных данных (не менее 2 критериев из следующих: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, кашель с мокротой, физикальные данные – укорочение перкуторного звука, фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание), лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или сдвиг влево $> 10\%$ и рентгенологическое подтверждение (наличие очагово-инфильтративных изменений не более чем в одном сегменте легкого). Оценка тяжести ВП проводилась по шкале CRB-65, при этом в исследование включались больные с результатом < 1 балла, что соответствует нетяжелому течению заболевания, лечение которого проводится в амбулаторных условиях [12].

Дополнительно обследована группа из 15 практически здоровых лиц во время плановой диспансеризации (группа здоровых).

Критерии включения в исследование: больные с нетяжелой формой ВП, наблюдавшиеся и получавшие лечение амбулаторно; возраст 18-60 лет; добровольцы, способные выполнять требования протокола и подписавшие информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: инфильтрация легочной ткани более чем в одном сегменте легкого; сопутствующие заболевания (легочные) – муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; сопутствующие заболевания (внелегочные) – хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, синдром мальабсорбции, хроническая почечная и печеночная недостаточность, вирусные гепатиты В и С, злокачественные образования, иммунодефицитные состояния; лица, получавшие препараты иммуноглобулина или переливание крови в течение последних 3 мес. до начала исследования; длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 мес., предшествующих исследованию; хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков; беременность и лактация; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, индекс массы тела, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мокроты, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки), определялись сопутствующие заболевания.

Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (контроль, $n = 15$) получала только стандартную терапию без применения иммуномодуляторов; 2-я группа (БЛ; $n = 19$) получала бактериальный лизат (БЛ) (бронхо-ваксом, OMPharma S.A., Швейцария) 7 мг 1 раз в сутки, один цикл 30 дней, а затем два цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней; 3-я группа (АБ; $n = 20$) получала азоксимера бромид (АБ) (полиоксидоний, НПО Петровакс Фарм ООО, Россия) 6 мг внутримышечно, 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день (на курс 10 инъекций). Иммуномодуляторы назначались одновременно с началом стандартной (антибактериальной и симптоматической) терапии.

Измерение концентрации сывороточных/плазменных биомаркеров воспаления проводилось в день обращения (1-й), а также на 13-й и 60-й день наблюдения. Образцы крови были получены из локтевой вены, сыворотка отделена центрифугированием (3 000 об/мин), образцы замораживались до проведения исследования коллекций.

Определение уровня ФНО- α , ИЛ-6 проводилось методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа со специфическими реактивами фирмы R&D Diagnostic, Inc (США), лактоферрина – с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО Вектор-Бест, Россия) согласно прилагаемым инструкциям. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора (Multiscan, Финляндия). Для количественного определения С-реактивного белка (СРБ) использовали латексный иммунотурбидиметрический метод

(анализатор «Beckman Coulter» серии AU и реагенты «CRP Latex», Россия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, то для сравнения групповых средних использовался параметрический t -критерий Стьюдента, если не соответствовало – сравнительный анализ показателей групп проводился непараметрическими методами. Сравнение двух независимых выборок по количественному показателю проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, трех – критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с использованием критерия Стила – Двасса. Сравнение трех и более зависимых выборок (одна группа в разные моменты времени) выполнялось с помощью критерия Фридмана, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения с применением апостериорного критерия Немени.

Значения концентрации биомаркеров представлены в виде $\text{Mean (M)} \pm \text{SD}$, изменение относительно исходного уровня представлено медианой и интерквартильным размахом ряда индивидуальных изменений, выраженных в процентах. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В проведенном исследовании ВП соответствовала диагностическим критериям пневмонии нетяжелого течения. У всех исследуемых пациентов ($n = 54$) отмечались клинические проявления нетяжелой ВП, лечение которой рекомендуется проводить в амбулаторных условиях [12]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Анализ периферической крови у исследуемых больных выявил характерные для воспалительного процесса статистически значимые изменения: умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, увеличение СОЭ (лейкоциты, $\times 10^9/\text{л} - 7,63 \pm 1,67$ против $5,16 \pm 0,59$ у здоровых, $p = 0,001$; моноциты, % – $5,37 \pm 0,20$ против $4,81 \pm 0,56$ у здоровых, $p = 0,001$; СОЭ, мм/ч – $27,42 \pm 1,64$ против $5,60 \pm 0,83$ у здоровых, $p = 0,001$). Отмечено умеренное снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами ($27,84\% \pm 3,97 \times 10^9/\text{л}$ против $32,47\% \pm 3,21 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,001$).

Известно, что при развитии иммунного ответа организма на патоген активируются синтез и секреция целого ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, хемокины и др.). Выявленное в нашем исследовании статистически значимое

Таблица 1. Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных с ВП
Table 1. Clinical and laboratory parameters of CAP patients

Показатели	Данные по объединенной группе (1 + 2 + 3 группы) (n = 54)
Возраст, годы М ± m	39,62 ± 9,82
Муж/жен (абс.)	36/35
ИК, пачка/лет	11,47 ± 4,63
ИМТ, кг/м²	20,83 ± 2,36
CRB-65, баллы	0,15 ± 0,04
ЧДД, мин	18,11 ± 1,21
SpO₂, %	96,55 ± 1,11
ЧСС, мин	76,38 ± 9,54
САД, мм рт. ст.	127,18 ± 16,51
ДАД, мм рт. ст.	77,13 ± 8,57
Лейкоциты, ×10⁹/л	7,63 ± 1,67
Общий белок, г/л	62,61 ± 4,31
Креатинин, мкмоль/л	78,77 ± 15,34
Общий холестерин, ммоль/л	5,09 ± 0,97
Глюкоза крови, ммоль/л	5,47 ± 1,01
СРБ, мг/мл	22,07 ± 4,77

Примечание: ИК – индекс курения, ИМТ – индекс массы тела, CRB-65 – шкала (спутанность сознания, частота дыхания, артериальное давление, возраст > 65 лет); ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок

повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-6 в группах больных в 1-е сут наблюдения, по сравнению с группой здоровых лиц, согласуется с результатами, полученными ранее [5], и рекомендациями использовать данные цитокины как маркеры пневмококковой инфекции, а также в прогнозе степени тяжести инфекционного процесса [14, 18]. По данным нашего исследования в 1-й день наблюдения сывороточное содержание ФНО-α и ИЛ-6

было сопоставимо между группами пациентов с ВП (табл. 2) и статистически значимо превышало таковые в группе здоровых (ФНО-α – 2,20 ± 0,24 и ИЛ-6 – 1,40 ± 0,19 пг/мл соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях).

На 13-й день лечения выявлено статистически значимое снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 во всех группах по сравнению с их исходным уровнем ($p = 0,03$ в 1-й группе и $p = 0,01$ во 2-й и 3-й группах). Снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 было статистически значимо более выражено (по сравнению с 1-й группой) в группе 2 (БЛ): до $13,7 \pm 3,4$ и $22,8 \pm 3,6$ пг/мл; в группе (АБ): до $14,8 \pm 2,9$ и $23,5 \pm 3,8$ пг/мл соответственно. В 1-й группе концентрация ФНО-α снизилась до $19,5 \pm 2,3$ пг/мл, ИЛ-6 – до $28,3 \pm 3,2$ пг/мл (табл. 2).

На 60-й день исследования отмечено дальнейшее статистически значимое снижение уровня ФНО-α и ИЛ-6 во всех группах. Максимально низкие, статистически значимо отличавшиеся от группы контроля показатели определяемых биомаркеров воспалительной реакции выявлены у пациентов групп БЛ ($p = 0,001$) и АБ ($p = 0,001$).

Интенсивность динамики снижения концентрации ФНО-α и ИЛ-6 на 13-й и 60-й дни была также статистически значимо более выражена в группах БЛ и АБ по сравнению с группой контроля. Динамика интенсивности снижения от исходного уровня на 13-й и 60-й дни для ФНО-α в группе БЛ составила 44 [-64; -32]% и 85 [-89; -82]%; в группе АБ – 28 [-40; -20]% и 82 [-86; -80]%; для ИЛ-6 в группе БЛ – 32 [-40; -18]% и 86 [-90; -85]% и в группе АБ – 45 [-53; -38]% и 86 [-88; -84]%. В группе контроля данный показатель для ФНО-α составил 18 [-32; -8]% и 64 [-78; -56]%, ИЛ-6 – 11 [-20; -1]% и 75 [-81; -74]%.

В группе БЛ на 60-й день наблюдения динамика снижения концентрации ФНО-α была несколько выше, но без статистически значимых различий, чем в группе АБ ($p = 0,24$), рис. 1а. Интенсивность снижения концентрации ИЛ-6 на 60-й день в группах БЛ и АБ не различалась ($p = 0,72$), рис.1б.

Таблица 2. Концентрация ФНО-α, ИЛ-6 исходно и в динамике на фоне лечения в группах сравнения, М ± σ
Table 2. Blood levels of TNF-α, IL-6 at baseline and changes during treatment in comparison groups, M ± σ

Группы	ФНО-α, (пг/мл), М ± σ			ИЛ-6, пг/мл, М ± σ		
	1 день	13 дней	60 дней	1 день	13 дней	60 дней
Группа 1 (контроль)	26,0 ± 5,1	19,5 ± 2,3	8,0 ± 2,9	32,7 ± 6,4	28,3 ± 3,2	7,2 ± 1,5
Группа 2 (БЛ)	26,5 ± 3,7	13,7 ± 3,4	3,8 ± 1,2	32,7 ± 4,1	22,8 ± 3,6	4,2 ± 1,2
Группа 3 (АБ)	26,6 ± 4,7	14,8 ± 2,9	4,4 ± 1,2	33,2 ± 3,4	23,5 ± 3,8	4,8 ± 1,6
Сравнение групп¹	N = 0,67, $p = 0,71$	N = 20,2, $p < 0,001$	N = 19,3, $p < 0,001$	N = 0,53, $p = 0,77$	N=14,3, $p = 0,001$	N = 19,9, $p < 0,001$
Парные сравнения	–	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,65$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,33$	–	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,85$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,56$

Примечание: ¹ – омнибусный тест проводили с помощью критерия Крускала – Уоллиса, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения апостериорным критерием Стила – Двасса, p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – значимость различий между указанными группами

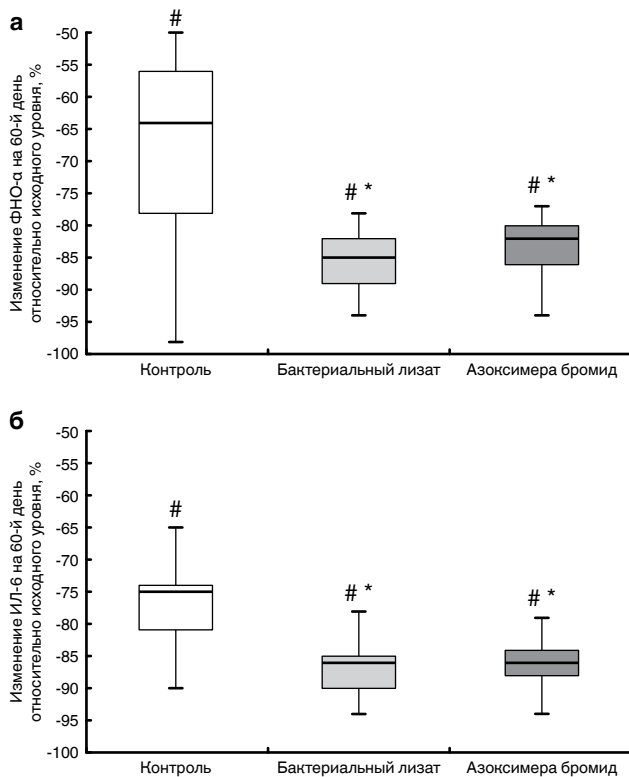


Рис. 1. Динамика снижения концентрации ФНО-α (а) и ИЛ-6 (б) на фоне лечения в группах сравнения; # – значение показателя статистически значимо отличается от исходного уровня при $p \leq 0,05$, * – изменения показателя статистически значимо отличаются от группы контроля при $p \leq 0,05$

Fig. 1. Changes in the decrease of blood levels of TNF-α (a) and IL-6 (b) during treatment in the comparison groups; # – the value of the parameter is statistically significantly different from baseline at $p \leq 0.05$, * – changes in the parameter are statistically significantly different from the control group at $p \leq 0.05$

Выявленное нами к 13-му дню лечения снижение уровней изученных цитокинов и нормализация их уровней к 60-му дню наблюдений, более выраженные в группе БЛ и группе АБ, можно отнести к благоприятным факторам, способствующим уменьшению количества возможных осложнений. Это предположение совпадает с мнением других авторов, отмечавших благоприятное воздействие иммуотропных препаратов, в частности бронхо-ваксома на динамику провоспалительных цитокинов [25], и указывавших на сокращение дальнейшего распространения и усугубления воспалительных процессов в легких.

Проведенное нами исследование подтвердило диагностическую ценность СРБ при ВП – ранее неоднократно высказывалось предложение использовать СРБ, наряду с определением уровня лейкоцитов и прокальцитонина, не только в качестве биомаркера воспаления, но и для оценки степени тяжести ВП у детей и взрослых [15, 19, 23]. Исходное содержание СРБ (в первый день обследования)

у больных с нетяжелой ВП (объединенная группа) статистически значимо превышала его содержание у здоровых лиц: $22,08 \pm 1,98$ мг/мл против $1,50 \pm 0,83$ мг/мл ($p < 0,001$). В исследуемых группах больных его значения были сопоставимы, рис. 2.

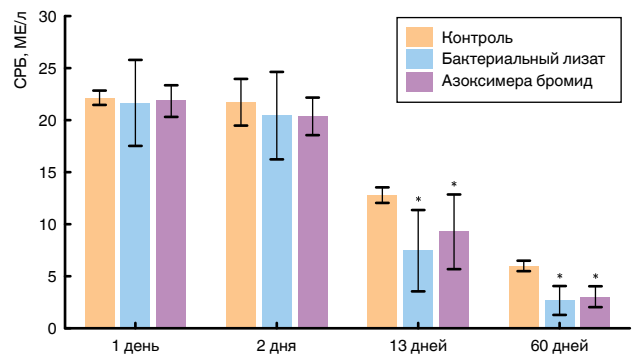


Рис. 2. Концентрация СРБ исходно и в динамике на фоне лечения в группах сравнения;

* – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой контроля

Fig. 2. CRP level at baseline and its changes during treatment in comparison groups;

* – statistically significant differences ($p \leq 0.05$) compared with the control group

На 13-й день лечения, по сравнению с исходным содержанием в сыворотке крови, выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ во всех группах – от 42 до 66%, однако максимальным это снижение было в группе БЛ (с $21,7 \pm 4,1$ до $7,5 \pm 3,9$ МЕ/л, $p = 0,003$) и группе АБ (с $21,9 \pm 1,5$ до $9,3 \pm 3,5$ МЕ/л, $p = 0,001$), соответственно уровень СРБ на 13-й день лечения в данных группах был статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$ в обоих случаях). В процентном соотношении динамика снижения концентрации СРБ к 60-му дню наблюдений была отмечена в группе БЛ (на 89%), в группе АБ (на 85%) и в группе контроля (на 73%).

Роль лактоферрина в патогенезе ВП мало изучена. Однако известно, что данный белок способен модулировать синтез цитокинов, окислительно-восстановительные процессы, может прямо и опосредованно подавлять развитие бактериальной инфекции, в том числе по отношению к антибиотикорезистентным штаммам, профилактировать повреждение легких на модели пневмонии [3, 16, 17]. В проведенном исследовании концентрация лактоферрина в сыворотке крови больных внутрибольничной пневмонией в 1-й день исследования была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ($2,31 \pm 0,64$ мг/мл против $0,73 \pm 0,05$ мг/мл, $p < 0,001$). Группы пациентов с нетяжелой ВП, принимавших иммуномодуляторы, а также контрольная группа больных были сопоставимы между собой по уровню лактоферрина. Согласно данным литературы, исходное высокое содержание лактоферрина у больных является следствием его ак-

тивного высвобождения из нейтрофильных гранул при воспалении, данный белок является чувствительным позитивным реактантом воспалительной реакции [3].

На 13-й день исследования по сравнению с 1-м днем отмечалось статистически значимое снижение уровня лактоферрина во всех группах исследования: на 14% в группе контроля ($p = 0,03$), на 37% в группе БЛ ($p = 0,002$) и на 26% в группе АБ ($p = 0,002$). При этом интенсивность снижения в группе БЛ была статистически значимо более выражена, чем в группе контроля ($p = 0,03$).

На 60-й день исследования уровень лактоферрина снижался во всех группах обследованных на 40-54% относительно исходного уровня. Максимальное снижение концентрации лактоферрина наблюдалось в группе БЛ.

На 13-й и 60-й дни исследования отмечено значимое снижение уровня лактоферрина во всех группах исследования, однако в группе БЛ интенсивность снижения была более выражена, что подтверждает более быструю нормализацию обменных процессов на фоне применения иммунокорректоров в составе терапии ВП.

Все 54 пациента из групп исследования успешно закончили лечение ВП, нежелательных явлений на

препараты, использованные для лечения, у них не отмечено.

Вышеизложенное позволяет заключить, что применение иммуномодуляторов способствует более сбалансированному процессу выздоровления по нормализации цитокинов и других факторов, активно высвобождающихся при развитии воспалительной реакции на инфекцию. В частности, быстрое и плавное снижение в крови концентрации цитокинов, СРБ, лактоферрина является дополнительной профилактикой постпневмонического фиброза легочной ткани. Учитывая, что в исследовании участвовали только пациенты с нетяжелой ВП, ряд изменений зафиксирован только в виде тенденций, однако совокупность результатов подтверждает эффективность применения как бактериального, так и синтетического иммуномодуляторов.

Заключение

Включение иммуномодуляторов (БЛ, АБ) в комплексное лечение пациентов с нетяжелой ВП приводит к статистически значимому снижению концентрации биомаркеров острой фазы (ФНО- α , ИЛ-6, СРБ и лактоферрина) на 13-й и 60-й дни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Информация о спонсорстве: работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (государственная регистрация темы № 116032510013).

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Information about sponsorship: this study was carried out in accordance with the research plan of Research Institute of Vaccines and Serums Named after I.I. Mechnikov (Topic State Registration no. 116032510013).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Нуралиева Г. С., Гайнитдинова В. В., Баймаканова Г. Е., Со А. К., Мерзоева З. М. Клиническая эффективность механического бактериального лизата в профилактике инфекционных обострений хронической обструктивной болезни легких // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 4. – С. 57-63.
2. Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косякова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. *Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 840 с. – ISBN 978-5-9704-5545-6.*
3. Зорина В. Н., Зорин Н. А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии // *ЖМЭИ*. – 2013. – № 3. – С. 111-117.
4. Коровкина Е. С., Костинов М. П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной патологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2019. – № 2. – С. 100-109.
5. Мавзютова Г. А., Фазлыева Р. М., Тюрина Е. Б. и др. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // *Медицинская иммунология*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 605-612.
6. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Gaynitdinova V.V., Bajmakanova G.E., So A.K., Merzhoeva Z.M. Clinical efficacy of mechanical bacterial lysate in the prevention of infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 4, pp. 57-63. (In Russ.)
2. Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I. L., Schukin Yu.V., eds., 2nd Edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
3. Zorina V.N., Zorin N.A. Protein components of innate immunity in protection against pathogenic invasion. *JMEI*, 2013, no. 3, pp. 111-117. (In Russ.)
4. Korovkina E.S., Kostinov M.P. Immune mechanisms of community-acquired pneumonia and COPD due to infectious etiology and methods of immunotherapy. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2019, no. 2, pp. 100-109. (In Russ.)
5. Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Tyurina E.B. et al. Specific features of immune disorders in community-acquired pneumonia. *Meditinskaya Immunologiya*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 605-612. (In Russ.)
6. Nikulin B.A. *Otsenka i korrektsiya immunnogo statusa*. [Assessment and management of the immune status disorders]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 376 p.

7. Протасов А. Д., Жестков А. В., Лаврентьева Н. Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 4. – С. 80–84.
8. Респираторная медицина: Руководство / под ред. акад. РАН А. Г. Чучалина, 2-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – М.: Литтерра, 2017. – 544 с.
9. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – Т. 6, № 19. – С. 24–27.
10. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (1-е изд.) / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – М., ООО АТМО, 2016. – 128 с.
11. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Изд. 2-е, доп. / под ред. Костинова М. П., Чучалина А. Г. – М.: Группа МДВ, 2018. – 304 с.
12. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В. А., Рачина С. А., Фесенко О. В. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 13–48.
13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, № 5. – P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
14. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with disease severity in community-acquired pediatric pneumonia // *Georgian Med. News.* – 2018. – № 284. – P. 103–108.
15. Li W. Q., Chen Y., Liu T. J. et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients // *Clin. Lab.* – 2020. – Vol. 66, № 5. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008. *Pediatrics.* 2020 May 13. pii: e20193728. doi: 10.1542/peds.2019-3728.
16. León-Sicairens N., Angulo-Zamudio U. A., Vidal J. E., López-Torres C. A., Bolscher J. G., Nazmi K., Reyes-Cortes R., Reyes-López M., de la Garza M., Canizalez-Román A. Bactericidal effect of bovine lactoferrin and synthetic peptide lactoferrin chimera in *Streptococcus pneumoniae* and the decrease in luxS gene expression by lactoferrin // *Biometals.* – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 969–980. doi: 10.1007/s10534-014-9775-y.
17. Mahdi L., Mahdi N., Al-Kakei S., Musafir H., Al-Joofy I., Essa R., Zwain L., Salman I., Mater H., Al-Alak S., Al-Oqaili R. Treatment strategy by lactoperoxidase and lactoferrin combination: Immunomodulatory and antibacterial activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Microb. Pathog.* – 2018. – № 114. – P. 147–152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.056.
18. Nascimento-Carvalho E. C., Vasconcellos Â. G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 1. – P. 169–176. doi: 10.1002/ppul.24533.
19. Omran A., Ali M., Saleh M. H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 1644–1650. doi: 10.1111/crj.12723.
20. Ramirez J. A., Wiemken T. L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 1806–1812.
21. Schaad U. B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85 // *Eur. Respir. Rev.* – 2005. – № 14. – P. 74–77. DOI: 10.1183/09059180.05.00009506.
22. Torres A., Blasi F., Peetermans W. E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33, № 7. – P. 1065–1079.
23. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2019. – № 80. – P. 53–57. doi: 10.1016/j.
24. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 71–79.
7. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E. et al. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2011, no. 4, pp. 80–84. (In Russ.)
8. *Pespiratornaya meditsina. Rukovodstvo*. [Respiratory medicine. Guidelines]. Chuchalin A.G., RAMS Ac., eds., 2nd Ed., vol. 2, Moscow, Litterra Publ., 2017, 544 p.
9. Ryzhov A.A., Kostinov M.P., Magarshak O.O. The use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in patients with chronic pathology. *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2004, vol. 6, no. 19, pp. 24–27. (In Russ.)
10. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. [Clinical immunology guide to respiratory medicine]. 1st ed., M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, eds., Moscow, ООО АТМО Publ., 2016, 128 p.
11. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine*. [Clinical immunology guide to respiratory medicine]. 2nd ed., M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, eds., Moscow, Gruppya MDV Publ., 2018, 304 p.
12. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Russian Respiratory Society (RRS), Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya*, 2014, vol. 14, no. 4, pp. 13–48. (In Russ.)
13. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2017, vol. 39, no. 5, pp. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
14. Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I. Cytokines profile and its connection with disease severity in community-acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News*, 2018, no. 284, pp. 103–108.
15. Li W.Q., Chen Y., Liu T.J. et al. Serum procalcitonin, white blood cell and hypersensitive C-reactive protein combined with age established a new prediction model in predicting ICU admission in adult community-acquired pneumonia patients. *Clin. Lab.*, 2020, pp. 66, no. 5. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.191008. *Pediatrics.* 2020 May 13. pii: e20193728. doi: 10.1542/peds.2019-3728.
16. León-Sicairens N., Angulo-Zamudio U.A., Vidal J.E., López-Torres C.A., Bolscher J.G., Nazmi K., Reyes-Cortes R., Reyes-López M., de la Garza M., Canizalez-Román A. Bactericidal effect of bovine lactoferrin and synthetic peptide lactoferrin chimera in *Streptococcus pneumoniae* and the decrease in luxS gene expression by lactoferrin. *Biometals*, 2014, vol. 27, no. 5, pp. 969–980. doi: 10.1007/s10534-014-9775-y.
17. Mahdi L., Mahdi N., Al-Kakei S., Musafir H., Al-Joofy I., Essa R., Zwain L., Salman I., Mater H., Al-Alak S., Al-Oqaili R. Treatment strategy by lactoperoxidase and lactoferrin combination: Immunomodulatory and antibacterial activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb. Pathog.* 2018, no. 114, pp. 147–152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.056.
18. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, vol. 55, no. 1, pp. 169–176. doi: 10.1002/ppul.24533.
19. Omran A., Ali M., Saleh M.H., Zekry O. Salivary C-reactive protein and mean platelet volume in diagnosis of late-onset neonatal pneumonia. *Clin. Respir. J.*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 1644–1650. doi: 10.1111/crj.12723.
20. Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 11, pp. 1806–1812.
21. Schaad U.B. Prevention of pediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur. Respir. Rev.*, 2005, no. 14, pp. 74–77. doi: 10.1183/09059180.05.00009506.
22. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 33, no. 7, pp. 1065–1079.
23. Wang Y., Zhang S., Li L., Xie J. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2019, no. 80, pp. 53–57. doi: 10.1016/j.
24. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, vol. 67, no. 1, pp. 71–79.

25. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol. 19, № 113. – P. 625-629.

25. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D., Stankiewicz W. Effectiveness of Broncho-Vaxom in prevention of recurrent upper respiratory tract infection in children. *Pol. Merkur. Lekarski.*, 2005, vol. 19, no. 113, – P. 625-629.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Костинов Михаил Петрович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
эпидемиологии и современных технологий вакцинации
Института профессионального образования.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.
E-mail: monolit.96@mail.ru

Гайнитдинова Вилия Вилевна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры пульмонологии.
Тел.: 8 (495) 708-35-76.
E-mail: ivv_08@mail.ru

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И. И. Мечникова»,
105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.

Кажарова Светлана Вячеславовна

аспирантка.
E-mail: vaccinums@gmail.ru

Полищук Валентина Борисовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии
аллергических заболеваний.
E-mail: polischook@mail.ru

Зорина Вероника Николаевна

ФГБУН «ИТ ФМБА России»,
доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии.
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.
Тел.: 8 (812) 372-51-23.
E-mail: nilimmun@yandex.ru

Власенко Анна Егоровна

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
кандидат технических наук,
преподаватель кафедры медицинской
кибернетики и информатики.
654005, г. Новокузнецк,
просп. Строителей, д. 5.
Тел.: 8 (3843) 45-83-11.
E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.

Mikhail P. Kostinov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department
of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies
of Professional Education Institute.
Phone: +7 (495) 917-41-49.
Email: monolit.96@mail.ru

Viliya V. Gaynitdinova

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pulmonology Department.
Phone: +7 (495) 708-35-76.
Email: ivv_08@mail.ru

Research Institute of Vaccines and Serums Named
after I. I. Mechnikov,
5a, Maly Kazenny Lane, Moscow, 105064.
Phone: +7 (495) 917-41-49.

Svetlana V. Kazharova

Postgraduate Student.
Email: vaccinums@gmail.ru

Valentina B. Polischuk

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Vaccination
and Immunotherapy of Allergic Diseases.
Email: polischook@mail.ru

Veronika N. Zorina

Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher
of Toxicology Laboratory.
1, Bekhtereva St., St. Petersburg, 192019.
Phone: +7 (812) 372-51-23.
Email: nilimmun@yandex.ru

Anna E. Vlasenko

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development – Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Candidate of Technical Sciences, Lecturer at Department
of Medical Cybernetics and Informatics.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005.
Phone: +7 (3843) 45-83-11.
Email: vlasenkoanna@inbox.ru