

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 616.12-008.46-036.12:616.153.96

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

## Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса

О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина

*Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия*

**Цель:** проанализировать уровень неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания. **Материалы и методы:** были обследованы 148 больных ХСН с сохранной фракцией выброса (50 % и >) и 30 человек в качестве группы контроля. Больные ХСН были разделены на группы в зависимости от стадии ХСН (с I по III). Уровень неоптерина определялся в плазме крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** у больных ХСН с сохранной фракцией выброса наблюдалась тенденция к увеличению уровня неоптерина с I по III стадию по сравнению с группой контроля. В группе больных ХСН IIБ+III стадии уровень неоптерина был статистически незначимо ниже, по сравнению с больными ХСН I и IIА стадии, но статистически значимо выше, чем в группе контроля. **Заключение:** было выявлено изменение уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, неоптерин.

**Для цитирования:** Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А. Клинико-прогностическое значение определения уровня неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

Контактное лицо: Полунина Екатерина Андреевна, e-mail: gilti2@yandex.ru.

## Clinical and prognostic value of determining the level of neopterin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

O. S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova, E.A. Polunina

*Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia*

**Objective:** to analyze the level of neopterin in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved fraction ejection fraction depending on the stage of the disease. **Materials and methods:** were examined 148 patients with CHF with preserved ejection fraction (50% and >) and 30 as a control group. Patients with CHF were divided into groups depending on the stage of CHF (from I to III). The level of neopterin was determined by the method of enzyme immunoassay in blood plasma. **Results:** in patients with CHF with preserved ejection fraction there was a tendency to increase the level of neopterin from stage I to stage III compared to the control group. In the group of patients with CHF IIB+III the level of neoplasm was statistically slightly lower compared to patients of stage I and IIA, but statistically significantly higher than in the control group. **Conclusion:** it was revealed the change in the level of neopterin in patients with CHS with retained ejection fraction depending on the stage of the disease.

**Keywords:** chronic heart failure, preserved ejection fraction, neopterin.

**For citation:** Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V., Polunina E.A. Clinical and prognostic value of determining the level of neopterin in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):84-89. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-84-89

**Corresponding author:** Ekaterina A. Polunina, gilti2@yandex.ru.

## Введение

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным крупных эпидемиологических исследований, наблюдается ежегодный неуклонный рост больных ХСН во всем мире. При этом, долгие годы у практикующих врачей и исследователей ХСН ассоциировалась с нарушением систолической функции левого желудочка [1]. В настоящее время доказано, что диастолическая дисфункция левого желудочка может быть первопричиной ХСН, а также зарегистрирована тенденция к росту числа больных ХСН с сохранной и нормальной фракцией выброса [2]. Это обуславливает интерес к поиску новых маркеров развития и прогрессирования ХСН с сохранной фракцией выброса.

Одна из ведущих ролей в патогенезе ХСН принадлежит цитокинам, содержание которых в плазме крови больных ХСН, в независимости от этиологии заболевания, значительно превышает нормальные значения [3]. Доказано, что цитокины у больных ХСН оказывают ряд нежелательных эффектов: усиление процесса апоптоза кардиомиоцитов [4], развитие дисфункции сосудистого эндотелия [5-6], нарушение процессов коллагенообразования [7], инициация окислительного стресса [8], структурно-функциональными изменениями миокарда [9-10], которые способствуют появлению и прогрессированию клинических проявлений.

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает изучение уровня неоптерина — неспецифи-

ческого и высокочувствительного маркера активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и повышенной выработки активных форм кислорода при различных заболеваниях [11]. Известно, что изменение его уровня отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов. Определение уровня неоптерина можно рассматривать как метод оценки активности заболевания и использовать для прогнозирования его прогрессирования и исхода [12-13].

**Цель исследования** — проанализировать уровень неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от стадии заболевания.

## Материалы и методы

Все больные ХСН, включенные в данное исследование, находились на стационарном лечении в условиях кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани. Дизайн исследования и характеристика больных представлена в табл. 1.

Участники контрольной группы (n=60) были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными.

Диагноз ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН, утвержденных в 2017 г. [14]. Для диагностики тяжести течения ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния больных (ШОКС).

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования и характеристика больных ХСН  
*Study design and characteristics of patients with CHF*

Показатели <i>Characteristics</i>	Больные ХСН с сохранной фракцией выброса (50 % и >) <i>Patients with CHF with preserved ejection fraction of the left ventricle (50% and &gt;)</i> n=148		
	I стадия <i>I stage</i> n=78	IIA стадия <i>IIA stage</i> n=44	IIБ+III стадия <i>IIБ+III stage</i> n=26
Пол / <i>Gender</i> : мужской / <i>male</i> женский / <i>female</i>	50 (33,8 %) 98 (66,2 %)		
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	53 (49; 60)		
Этиология / <i>Etiology</i>	Стабильная стенокардия напряжения II-III функциональный классов <i>stable angina pectoris II-III functional class</i> постинфарктный кардиосклероз <i>postinfarction cardiosclerosis</i> артериальная гипертония 2-3 степени <i>arterial hypertension 2-3 stages</i>		
Длительность основного заболевания, лет / <i>The duration of the principal disease, years</i>	24 (15; 31)		
Длительность симптомов ХСН, лет / <i>The duration of CHF symptoms, years</i>	6 (2; 12)		
Тест 6 минутной ходьбы, м / <i>Test of 6-minute walk, m</i>	299 (137; 532)		
Баллы по ШОКС / <i>Scores on SHOCS</i>	7 (2; 17)		

Критериями исключения служили возраст старше 60 лет, инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 месяцев, аортокоронарное шунтирование и индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол №2). Все больные подписали письменное согласие на обследование. Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «ALOKA-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц.

Уровень неоптерина определялся у всех обследуемых методом иммуноферментного анализа в плазме крови с помощью тест системы («Innovation Beyond Limits International», Германия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи прикладной статистической программы STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc. Критический уровень статистической значимости принимали за 5 % ( $p < 0,05$ ). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану (Me) и значение интерперцентильных размахов (5 и 95 перцентилей). Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ -Пирсона).

### Результаты

Медиана уровня неоптерина у всех больных ХСН с сохранной фракцией выброса с I по III стадию была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (рис. 1).

При анализе медианы и интерперцентильных размахов уровня неоптерина у больных ХСН, в зависимости от стадии, была выявлена следующая тенденция: у больных IА стадии значение медианы уровня неоптерина было статистически значимо выше, по сравнению с больными I стадии, а у больных IIБ+III стадии значение медианы уровня неоптерина было статистически незначимо ( $p=0,803$ ) выше, по сравнению с больными I стадии и статистически незначимо ( $p=0,405$ ) ниже, по сравнению с больными IА стадии. При этом обращало на себя внимание значение 5-го перцентилей уровня неоптерина у больных группы контроля (0,18 нг/мл), которое было сопоставимо со значением 5-го перцентилей в группах больных I и IIБ+III стадий. Значение же 95-го перцентилей уровня неоптерина у больных IIБ+III стадии превышало значение группы контроля в 4,2 раза (12,28 нг/мл против 2,92 нг/мл).

По результатам корреляционного анализа, у больных I стадии было выявлено наличие корреляционной связи между уровнем неоптерина и количеством баллов по ШОКС ( $r=0,45$ ;  $p < 0,001$ ), а также величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ( $r=-0,49$   $p < 0,001$ ), а также величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ( $r=-0,74$   $p < 0,001$ ). В группе больных IIБ+III стадии также было выявлено наличие корреляционных связей между уровнем неоптерина и количеством баллов по ШОКС и величиной пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ,  $r=-0,39$   $p=0,001$  соответственно). Результаты корреляционного анализа подтверждали полученную тенденцию изменения медианы уровня неоптерина, которая выражалась уменьшением силы корреляционных связей у больных IIБ+III стадии по сравнению с больными I и IА стадий.

### Обсуждение

Анализ уровня неоптерина у больных ХСН в настоящее время посвящено небольшое количество исследова-

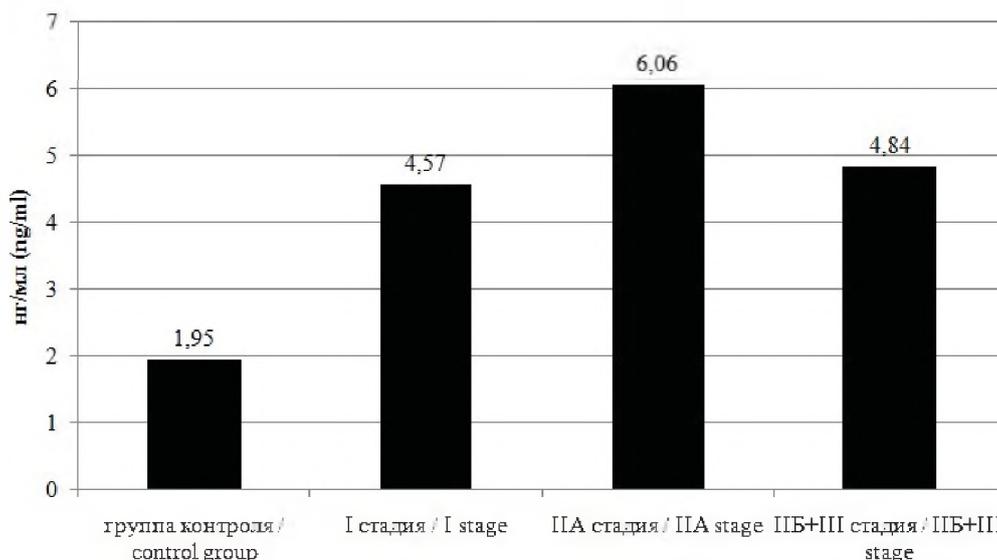


Рисунок 1. Уровень неоптерина (медиана) у обследуемых.  
Figure 1. Level of neopterin (median) in subjects.

ний, а работы по изучению уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса и вовсе единичны. Yamamoto E. (2015) с соавт. установили увеличение уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса с утяжелением функционального класса и наличие положительной корреляции с параметрами сердечной диастолической дисфункции [15]. Berg K.S. (2015) с соавт. пришли к выводу, что неоптерин был единственным биомаркером, уровень которого достоверно коррелировал с послеоперационной сердечной дисфункцией [16]. Shao Z. (2014) с соавт. изучали уровень неоптерина у больных ХСН в моче и обнаружили корреляционные связи его уровня с прогрессированием нарушения функции и структуры левого желудочка [17]. К похожему выводу пришел Caruso R (2013) с соавт. [18] и Озерова Е.А. (2005) с соавт. [19] при изучении уровня неоптерина в плазме крови больных ХСН. При этом, все проведенные исследования свидетельствуют о высоко прогностической роли данного хемокина у больных с сердечно-сосудистой патологией, и ХСН в частности.

В астоящем исследовании было выявлено, что у больных ХСН с сохранной фракцией выброса уже на I стадии наблюдается активация иммунного воспаления. У больных ХСН IIa стадии наблюдалось нарастание неоптеринемии, отражающее ассоциацию иммуно воспалительных процессов с нарастанием выраженности клинических симптомов, что подтверждали данные корреляционного анализа. У больных ХСН IIb+III стадии роль иммунного воспаления становится менее значимой,

о чем свидетельствует тот факт, что выраженность неоптеринемии не только не нарастала, но и несколько снижалась. На наш взгляд, это связано с уменьшением роли иммунного воспаления в патогенезе прогрессирования ХСН у больных IIb+III с сохранной фракцией выброса. Причины данной динамики требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Из полученных результатов анализа уровня неоптерина у больных ХСН с сохранной фракцией выброса следует, что неоптерин нельзя использовать как универсальный маркер прогрессирования для всех стадий, но в тоже время полученные нами данные и данные литературы свидетельствуют о значительном вкладе неоптерина в патогенез развития и прогрессирования ХСН с сохранной фракцией выброса. Полученные результаты могут быть использованы для ранней диагностики развития ХСН, а также разработки прогностических алгоритмов.

*Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7).*

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. эпидемиологические аспекты (обзор литературы). // *Сибирский медицинский журнал – 2014.* – Т. 29 - № 3. – С. 8 -12.
2. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // *Журнал Сердечная Недостаточность.* - 2015 – Т. 16, №1. – С. 43-51.
3. Цой Л.Г. Цитокины и хроническая сердечная недостаточность // *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.* – 2017. – Т. 17. – №. 7. – С. 72-75.
4. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии // *Сердечная недостаточность.* – 2011. – №. 2. – С. 93-100.
5. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал.* – 2005. - № 2. – С.26-31. doi:10.15829/1560-4071-2005-2-26-31
6. Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Митрохина Д.С. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал.* - 2014. - Т. 9. - № 2. - С. 69-74.

### REFERENCES

1. Garganeeva AA, Bauer VA, Borel' KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure – a burden of modern society. epidemiological aspects (literature review). *Siberian medical journal.* 2014;29(3):8 -12. (in Russ.)
2. Bazaeva EV, Myasnikov RP, Metel'skaya VA, Boitsov SA. Diagnostic value of biological markers in chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle. *Journal Of Heart Failure.* 2015;16(1):43-51. (in Russ.)
3. Tsoi LG. Cytokines and chronic heart failure. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University.* 2017;17(7):72-75. (in Russ.)
4. Kovaleva ON. Correction of cytokine aggression in heart failure: theoretical background and practical realities. *Heart failure.* 2011;(2):93-100. (in Russ.)
5. Rebrov AP, SazhinaEYu, Toma MI. Endothelial dysfunction and peculiarities of changes in cytokine and C-reactive protein levels in patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology.* 2005;(2): 26-31. (in Russ.)
6. Polunina EA, Sevost'yanova IV, Voronina LP, Polunina OS, Mitrokhina DS. The relationship between enhanced level fractalkine and dysfunction of the vascular endothelium in chronic heart failure. *Astrakhan medical journal.* 2014;9(2):69-74. (in Russ.)
7. Osipova OA, Plaksina KG, Komisov AA, Godlevskaya OA. Pathogenetic mechanisms of participation of myocardial intercellular matrix in heart remodeling in patients with chronic heart failure. *Scientific sheets of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2015;32(22):18-25. (in Russ.)
8. Baranov AP, Strutynskii AV, Panchenko LE, Davydov BV, Stepanova GP, et al. Features of autonomic dysfunction,

7. Осипова О.А., Плаксина К.Г., Комисов А.А., Годлевская О.А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2015. – Т. 32. – № 22. – С. 18-25.
8. Баранов А.П., Струтынский А.В., Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Степанова Г.П., и др. Особенности вегетативной дисфункции, активности системы провоспалительных цитокинов и состояния окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами // *Патогенез.* – 2016. – Т. 14. – № 2. – С. 66-70.
9. Кравченко А.Я., Черняева Ю.М. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности // *Клиническая медицина.* – 2013. – №10. – С.11-16.
10. Струтынский А.В., Горбачева Е.В., Баранов А.П., Бузин А.Г., Тришина В.В., и др. Особенности ремоделирования левого желудочка и формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и гипертонической болезнью // *Журнал сердечная недостаточность.* – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 73-80.
11. Эсмедяева Д.С., Алексеева Н.П., Павлова М.В., Дьякова М.Е., Кирюхина Л.Д., Перова Т.Л. Неоптерин сыворотки крови как интегральный показатель активности процесса у больных инфильтративным туберкулезом легких // *Медицинский альянс.* – 2016. – №2. – С. 20-25.
12. Саидов М.З., Алиева М.Г., Абдуллаев А.А., Хасаев А.Ш., Адуева С.М. Прогностическая ценность кардиоспецифических изменений в иммунной системе при клинических исходах острого коронарного синдрома // *Иммунология.* – 2015. – №2. – С.110-115.
13. Демочко Е.А., Минушкина Л.О. Значение биомаркеров в диагностике и оценке прогноза больных с сердечно-сосудистой и легочной патологией // *Российский медицинский журнал.* – 2014. – № 6. – С. 43-47.
14. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., и др. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). // *Журнал Сердечная Недостаточность.* – 2017. – Т.18. – №1 – С. 3–40. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.234
15. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Tabata N., et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *ESC Heart Fail.* – 2016. – V. 1. – P. 53-59. doi: 10.1002/ehf2.12070
16. Berg K.S., Stenseth R., Pleym H., Wahba A., Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 21. – № 5 – P. 598-603. doi: 10.1093/icvts/ivv219
17. Shao Z., Zhang R., Shrestha K., Borowski A.G., Schuster A., et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(11). – P. 1839-1843. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016
18. Caruso R., De Chiara B., Campolo J., Verde A., Musca F., et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure // *Clinical Biochemistry.* – 2013. Vol. 46. – № 1-2. – P.94-98. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.022
19. Озерова Е.А., Князева Л.И., Горяинов И.И., Князева Л.А., Мещерина Е.М., Мещерина Н.С. Динамика содержания ФНО-а и неоптерина у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения // *Фундаментальные исследования.* – 2005. – №6– С. 99.
- system activity of Pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in patients with chronic heart failure and depressive disorders. *Pathogenesis.* 2016;14(2):66-70. (in Russ.)
9. Kravchenko AY, Chernyaeva YuM. The role of cytokines in the development and course of heart failure. *Clinical medicine.* 2013;(10):11-16.
10. Strutyanski AV, Gorbacheva EV, Baranov AP, Buzin AG, Trishina VV, et al. The importance of biomarkers in the diagnosis and evaluation of prognosis of patients with cardiovascular and pulmonary diseases. *The Russian medical journal.* 2015;16(2):73-80. (in Russ.)
11. Esmedyaeva DS, Alekseeva NP, Pavlova MV, D'yakova ME, Kiryukhina LD, Perova TL. Blood serum neopterin as an integral indicator of process activity in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2016;(2):20-25. (in Russ.)
12. Saidov MZ, Alieva MG, Abdullaev AA, Khasaev AS, Adueva SM. Prognostic value of cardiospecific changes in the immune system in clinical outcomes of acute coronary syndrome. *Immunologiya.* 2015;(2):110-115. (in Russ.)
13. Demochko EA, Minushkina LO. The importance of biomarkers in the diagnosis and evaluation of prognosis of patients with cardiovascular and pulmonary diseases. *The Russian medical journal.* 2014;(6): 43-47. (in Russ.)
14. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrabbekova YuL, et al. Clinical guidelines congestive heart failure (CHF). *Journal Of Cardiac Failure.* 2017;18(1):3–40 (in Russ.) doi: 10.18087/rhfj.2017.1.234
15. Yamamoto E, Hirata Y, Tokitsu T, Kusaka H, Tabata N, et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016;1:53-59. doi: 10.1002/ehf2.12070
16. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, Wahba A, Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):598-603. doi: 10.1093/icvts/ivv219
17. Shao Z, Zhang R, Shrestha K, Borowski AG, Schuster A, et al. Usefulness of elevated urine neopterin levels in assessing cardiac dysfunction and exercise ventilation inefficiency in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113(11):1839-1843. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.016
18. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, Verde A, Musca F, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clinical Biochemistry.* 2013;46(1-2):94-98.
19. Ozerova EA, Knyazeva LI, Goryainov II, Knyazeva LA, Meshcherina EM, Meshcherina NS. Dynamics of the content of TNF- $\alpha$  and neopterin in patients with chronic cardiac insufficiency on the background of treatment. *Fundamental study.* 2005;(6):99. (in Russ.)

## Информация об авторах

**Полунина Ольга Сергеевна**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0001-8299-6582. E-mail: admed@yandex.ru.,

**Воронина Людмила Петровна**, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-2395-745X. E-mail: voroninaluda74@mail.ru.

**Севостьянова Ирина Викторовна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-0635-3494. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Полунина Екатерина Андреевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия. ORCID iD 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilti2@yandex.ru.

Получено / Received: 04.04.2018

Принято к печати / Accepted: 01.06.2018

## Information about the authors

**Olga S. Polunina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0001-8299-6582. E-mail: admed@yandex.ru.

**Lyudmila P. Voronina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0002-2395-745X. E-mail: agma@astranet.ru.

**Irina V. Sevostyanova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID iD 0000-0002-0635-3494. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Polunina A. Ekaterina**, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the research Institute of the regional infectious pathology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID iD 0000-0002-3679-432X. E-mail: gilti2@yandex.ru.