

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.П. Продеус^{1,2,3}, М.В. Устинова^{2,4}, А.А. Корсунский^{1,4}, А.Г. Гончаров³

¹ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия

² НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Сепсис на сегодняшний день является грозным осложнением инфекции и первопричиной детской смертности в отделении реанимации и интенсивной терапии. В последние десятилетия все чаще стал подниматься вопрос о важности контроля над активацией системы комплемента при сепсисе и септическом шоке. Доказано на животных моделях, что комплемент играет одну из ключевых ролей патологического механизма в развитии гиперактивного иммунного ответа, впоследствии приводящего к нарушению иммунологического гомеостаза. Мыши, имевшие дефицит C3–/– и C4–/– и получившие летальную дозу липополисахарида (LPS) внутривенно, показали лучшую выживаемость по сравнению с контрольной группой беспородных животных. Имеются данные клинических исследований, подтверждающие активное участие комплемента в цепочке септического процесса. Было показано, что у больных с сепсисом концентрация C3 и C4 белков достоверно коррелировала со смертностью на момент постановки диагноза. В результате активации 3 путей комплемента, образуются хемоаттрактанты C3a и C5a, которые способствуют высвобождению большого количества цитокинов, провоцируя «цитокиновый шторм». Цитокины повреждают стенку сосудистого эндотелия, делая ее более проницаемой, что служит причиной запуска ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Триггером асептического воспаления будет являться ишемия и реперфузия, возникающая из-за децентрализации кровотока и развития ДВС-синдрома. Контроль над работой комплемента осуществляет эндогенный ингибитор C1-эстеразы, блокирующий классический путь активации и пристеночную систему коагуляции. Исследователи отмечают, что у животных и пациентов с сепсисом имеется значительный дефицит эндогенного C1-INH, что было подтверждено лабораторно и клинически. Впервые в клинике препарат C1-INH (Berinert, CSL Behring) появился более 25 лет назад и использовался для терапии наследственного ангионевротического отека (НАО). За последние 10 лет накопилось достаточное количество данных о применении C1-INH при иных патологиях, таких как инфаркт миокарда, ишемическая и реперфузионная травма и травмы, спровоцированные аппаратами искусственного кровообращения (ИК). Применение ингибитора C1-эстеразы на животных с сепсисом и в клинических исследованиях показало свою эффективность и безопасность.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, система комплемента, ишемия, реперфузия.

Адрес для переписки:

Продеус Андрей Петрович
123317, Россия, Москва, Шмитовский пр-д, 29,
ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского.
Тел./факс: 8 (499) 256-64-44.
E-mail: prodeus@mail.ru

Contacts:

Andrei P. Prodeus
123317, Russian Federation, Moscow, Shmitovsky pr-d, 29,
Speransky Children's Hospital No. 9.
Phone/fax: +7 (499) 256-64-44.
E-mail: prodeus@mail.ru

Библиографическое описание:

Продеус А.П., Устинова М.В., Корсунский А.А., Гончаров А.Г.
Новые аспекты патогенеза сепсиса и септического шока у детей.
Система комплемента как мишень для эффективной терапии //
Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1. С. 19–24.
doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-19-24

Citation:

Prodeus A.P., Ustinova M.V., Korsunskiy A.A., Goncharov A.G. New aspects of sepsis and septic shock pathogenesis in children. The complement system as target for an effective therapy // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 19–24. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-19-24

NEW ASPECTS OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATHOGENESIS IN CHILDREN. THE COMPLEMENT SYSTEM AS TARGET FOR AN EFFECTIVE THERAPY

Prodeus A.P.^{a,b,c}, Ustinova M.V.^{b,d}, Korsunskiy A.A.^{a,d}, Goncharov A.G.^c

^a *Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation*

^b *Higher Medical School, Moscow, Russian Federation*

^c *I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation*

^d *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

Abstract. Nowadays sepsis is grave complication of infection end the cause of death reanimation. In this survey, we would like to emphasize the importance of the control over the activation over the compliment system. It has been proved of animal model a complement one of the key role in the development of hyperactive immunity response, later resulting in violation of immunity homeostasis. Mice which had C3^{-/-}, C4^{-/-} deficit, aft receiving a LPS dose intraperitoneallis showed a better survival to compare with the control group of animals. There exist clinical data which confirm active participation of the compliment in the chain of the septic process. The research showed the patient affected by sepsis, had protein C3 and C4 concentration correlating which mortality at the time of diagnosis. The is chemoattractants, protein C3a and C5a, turn tube the result of complements pathway activation. The chemoattractants, provoke the extraction a big number of cytokines. Vessels permeability increase and DIC-syndrome activation wis it, multiple organ dysfunction develops. Ishemia-reperfusion launch triggers aseptic inflammation, which appears decentralization and DIC-syndrome. C1-INH controls the work of classical way complement and Hemostasis System. Researchers the deficit in C1-INH animals and patients affected bay sepsis, which is proved in laboratory and clinics. The remedy C1-INH (Berinert, CSL Behring) appeared over 25 years ago and was used and therapy hereditary angioedema. For the lasted years we accumulated a considerable quantity of fasts of C1-INH use which after pathologies: heart attack, Ischemia-reperfusion injury, trauma provoked by cardiopulmonary bypass. The use of C1-INH on animal models septic in clinical research their efficacy and safety.

Key words: *sepsis, septic shock, the complement system, ischemia, reperfusion.*

На протяжении веков, от Гиппократов до Н.И. Пирогова, сепсис вызывал особый интерес. И в наше время этот вопрос не потерял своей актуальности из-за высокой летальности. Сепсис — жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляцией ответа хозяина на инфекцию [1].

Попадая в кровоток, бактерия уничтожается за счет фагоцитоза. При снижении реактивности организма происходит массивное размножение инфекционных агентов, что провоцирует сдвиг баланса про- и противовоспалительной систем в сторону воспаления. В большом количестве вырабатываются цитокины, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти [6]. Система комплемента вносит огромный вклад в развитие этих процессов. Являясь частью врожденного иммунитета, она первая сталкивается с инфекционным агентом, проникшим в организм [2]. Существует три пути активации системы комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Классический путь активируется за счет образования комплекса АГ-АТ (при участии IgG или IgM), что в дальнейшем приводит к расщеплению белков C4 и C2 и образованию активной C3 конвертазы. Лектиновый путь приводит в действие комплекс MASP-1 и MASP-2 с MBL (манноза-связывающим лектином) на поверхности бактерии; как и в классическом пути, образуется активная C3 конвертаза [4, 10].

Альтернативный путь независимо от бактерии инициируется пропептидином и циркули-

рующим комплексом C3bBb, что в свою очередь образует активную конвертазу C3. Далее весь каскад реакции идет по единому пути с расщеплением C3 на C3a и C3b, а C3b, взаимодействует с циркулирующими C3bBb и C4bC2b, что образует активную C5 конвертазу. Подобно конструктору, происходит сборка на мембране бактериальной клетки МАК (мембрано-атакующего комплекса) из белков C5–9. МАК лизирует бактериальную клетку, а также участвует в апоптозе. В свою очередь C3a и C5a, являясь мощными хемоаттрактантами, активируют нейтрофилы и макрофаги, что приводит к выбросу цитокинов: IL-8, TNF α , а также высвобождению гистамина из тучных клеток [15, 19].

Система комплемента — важный участник иммунного ответа, от нее зависит эффективная нейтрализация чужеродного агента (вирусы, бактерии, грибы, паразиты) [15]. Было показано, что мыши, имевшие дефицит C3^{-/-}, C4^{-/-}, Btk^{-/-}, RAD^{-/-} более чувствительны к вводимому эндотоксину, по сравнению с контрольной группой беспородных мышей. Лечение очищенным C3 белком, приводило к повышению выживаемости животных в экспериментальной модели сепсиса [6, 12]. Важно отметить, что недоношенные дети имеют дефицит C1 и C4 белков комплемента, что объясняет их большую склонность к инициации сепсиса и септического шока [16].

При сепсисе происходит «сбой» адекватного ответа системы комплемента на инфекцию, что влечет за собой бесконтрольный выброс хемоаттрактантов C3a и C5a, связывающихся с рецеп-

торами на поверхности макрофагов и нейтрофилов, способствуя высвобождению большого пула цитокинов [17]. Повреждаются сосудистый эндотелий, усиливается его проницаемость за счет адгезии нейтрофилов, что способствует выходу жидкости во внесосудистое русло и приводит к нарушению микроциркуляции и отеку. В этот процесс вносят свой вклад тучные клетки, из которых высвобождается гистамин. Поврежденные эндотелиоциты начинают активно продуцировать NO, что приводит к вазодилатации и следующей за ней вазоплегии, вследствие чего происходит падение артериального давления (АД). Из-за резкого падения АД, возникает децентрализация кровотока. Нарушается периферическое кровоснабжение органов, провоцируется гипоксия и ишемия тканей [9].

Белок С5а как один из ключевых звеньев сепсиса активирует пристеночную систему коагуляции, а именно фактор XII и калликреин, что способствует возникновению микротромбозов и ДВС-синдрома [7].

Усугубляет ситуацию эндотоксический шок, спровоцированный массивным лизисом бактерий и выбросом эндотоксина. Активация ККС, высвобождение брадикинина вносит свой вклад в развитие полиорганной недостаточности и септического шока [17].

В эксперименте у крыс и мышей, имеющих дефицит С3^{-/-} и С4^{-/-}, показана наилучшая выживаемость в модели сепсиса и септического шока по сравнению с контрольной группой бес-

породных животных. Установлено, что у больных с сепсисом и септическим шоком достоверно повышен уровень С3 и С5 белков, что коррелировало с частотой летальных исходов у таких пациентов [10, 14, 15].

Существенное влияние оказывается компонентом и в реперфузионном повреждении, следующим за ишемией. Во время ишемии происходит переключение гликолиза с аэробного пути на анаэробный, следствием является накопление активных форм кислорода и жирных кислот. Последние вызывают перекисное окисление липидов и активируют лектиновый путь комплемента при участии IgM. Важным открытием было участие иммуноглобулинов в инициации реперфузионной травмы. Показано, что мыши, имеющие дефицит IgM, более устойчивы в модели ишемии и реперфузии, нежели животные контрольной группы [11].

Хемоаттрактанты С3а и С5а связываются с рецепторами на поверхности макрофагов и нейтрофилов, благодаря чему высвобождаются цитокины, которые инициируют асептическое воспаление. Из-за нарушения гликокаликса, меняется заряд мембраны эндотелия, происходит адгезия нейтрофилов. Разрушение эндотелия приводит к синдрому капиллярной утечки, образованию МАК и апоптозу разрушенных эндотелиоцитов [6].

Исходя из патогенеза, нужно рассматривать систему комплемента как дополнительную мишень для терапии сепсиса и септического

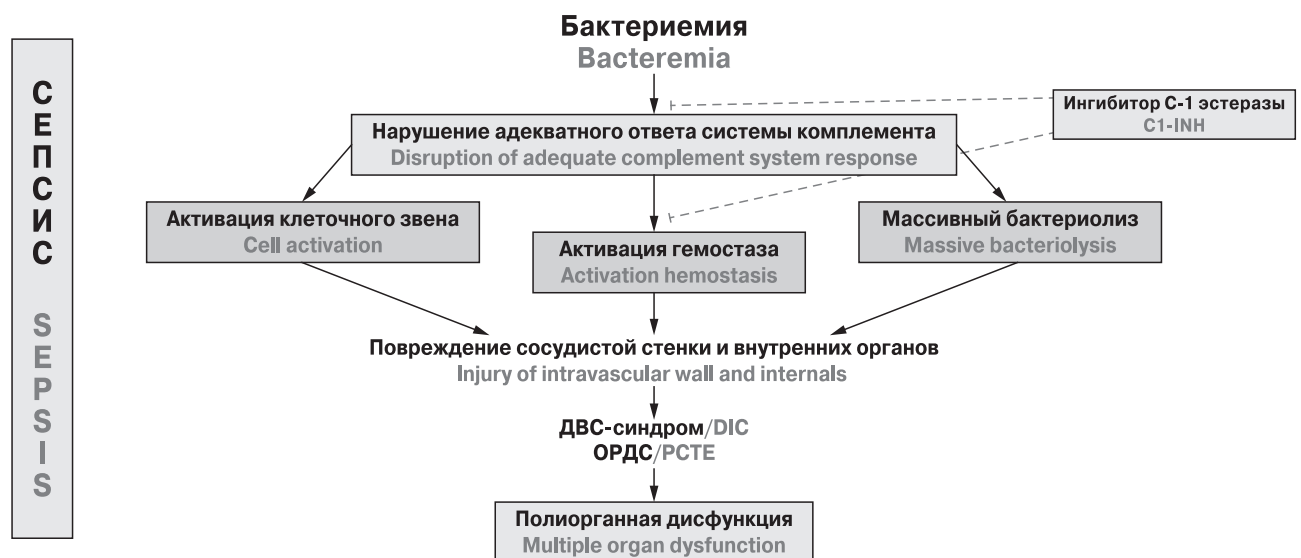


Рисунок 1. Краткий механизм развития полиорганной недостаточности при сепсисе

Figure 1. Brief mechanism of multiple organ failure in sepsis

Массивная бактериемия приводит к нарушению адекватного ответа системы комплемента на инфекцию, запуская сепсис. Комплемент-опосредованные механизмы приводят к повышенной сосудистой проницаемости, провоцируя ДВС-синдром, исходом которого будет полиорганная дисфункция.

Massive bacteremia leads to disruption of adequate complement system response to infection, sepsis running. Complement-mediated mechanisms that lead to increased vascular permeability, causing DIC, whose outcome will multiple organ dysfunction.

шока. Существует эндогенный ингибитор классического и лектинового пути комплемента — ингибитор C1-эстеразы. По своей природе он относится к классу сериновых протеаз, наряду с альфа-1-антитрипсином, антитромбином. Вырабатывается фибробластами, моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками и амниотическими эндотелиальными клетками. Особенно важен его синтез в очаге воспаления для регуляции иммунного ответа комплемента. При сепсисе его синтез резко снижается, что было определено у пациентов и достоверно коррелировало с уровнем выживаемости. Помимо блокады комплемента, ингибитор C1 эстеразы блокирует факторы XII, XIa, плазмин и каликренин, что останавливает тромбообразование и препятствует развитию ДВС-синдрома. В многочисленных доклинических моделях сепсиса у собак, мышей, крыс, кроликов и бабуинов, терапия высокими дозами препарата C1-INH (Berinert, CSL Behring), доказала свою эффективность [3, 13]. Введение C1-INH септическим животным уменьшало лейкоцитарную инфильтрацию, сосудистую проницаемость и последствия реперфузионной травмы [18].

Препарат C1-INH был введен в клиническую практику более 25 лет назад для лечения наследственного ангионевротического отека, обусловленного дефектом эндогенного ингибитора C1-эстеразы [8]. Важным аспектом является отсутствие токсического и иммуномодулирующего действия препарата, вводимого животным, даже при двадцатикратном повышении дозы препарата. За последние двадцать лет накопилось большое количество информации об успешном использовании в клинических исследованиях C1-INH при сепсисе и тяжелом септическом шоке. Применение C1-ингибитора в высоких дозах нормализует показатели гемодинамики, уменьшает воспаление и синдром капиллярной утечки, снимает отеки [20].

Использование C1-INH у детей перед операцией по коррекции пороков межжелудочковой перегородки с использованием аппарата искусственного кровообращения положительно повлияло на послеоперационный период. В группе с C1-INH наблюдались лучшие показатели оксигенации и меньший отек, спровоцированный синдромом капиллярной утечки. Механизм действия препарата и патофизиологические механизмы отражены на рисунках 1 и 2 [5, 21].

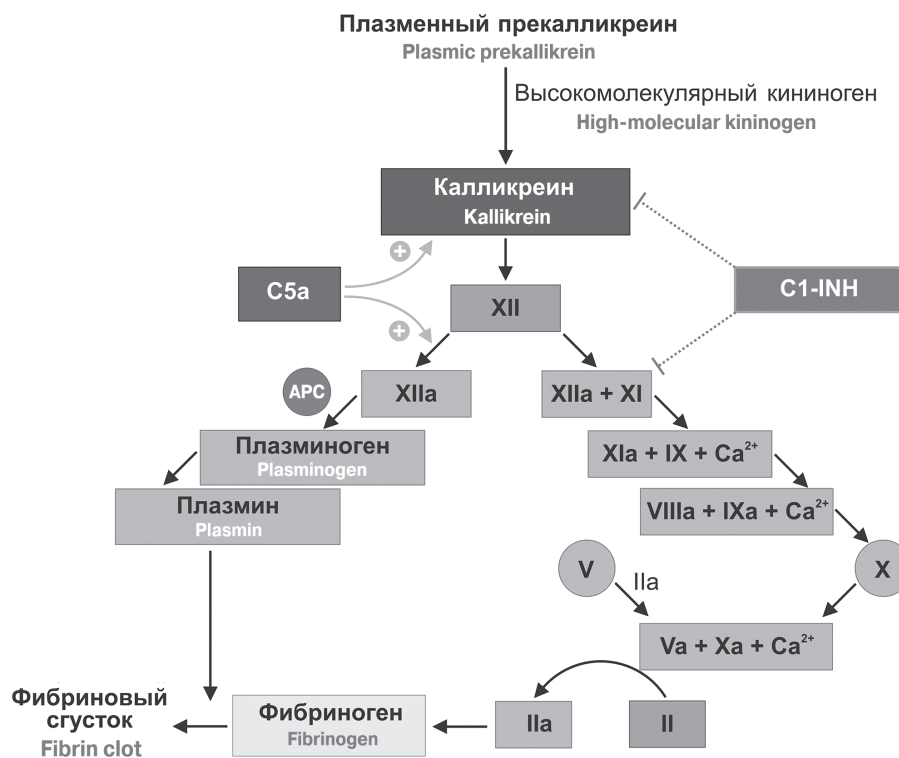


Рисунок 2. Активация пристеночной системы коагуляции

Figure 2. Parietal activation of the coagulation system

При сепсисе белки комплемента C5a будут являться дополнительным звеном в запуске ДВС-синдрома, оказывая положительное действие на калликреин и XIIa фактор, что спровоцирует образование микротромбов.

*APC — активированный протеин C.

In sepsis, C5a complement proteins will be an additional link in the start of DIC, with positive effects on the kallikrein and factor XIIa that trigger the formation of microthrombi. *APC — activated protein C.

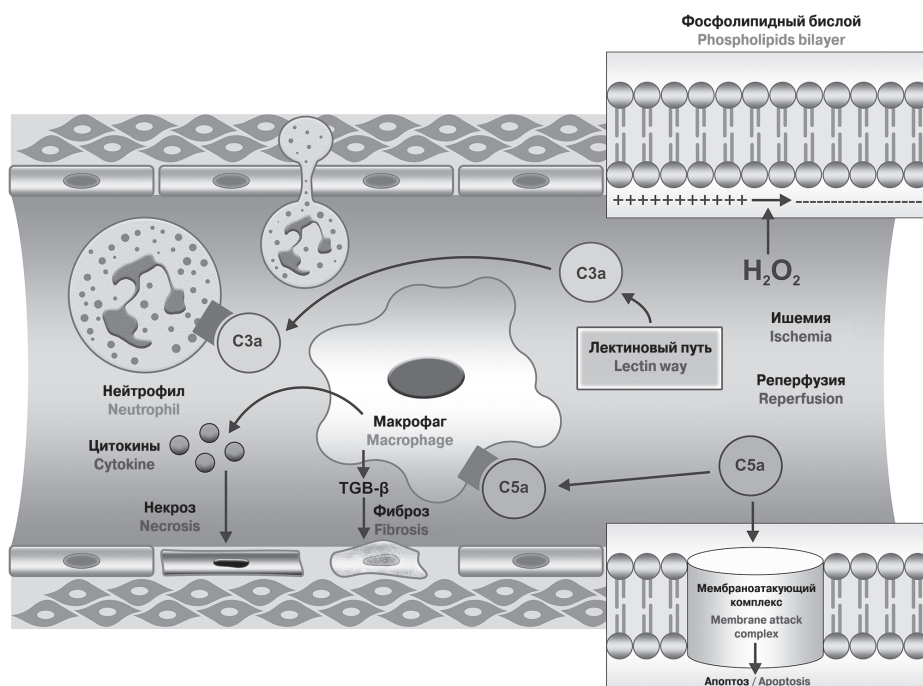


Рисунок 3. Механизм ишемического и реперфузионного повреждения

Figure 3. Mechanism of ischemic and reperfusion injury

Ишемия и реперфузия, возникшие из-за децентрализации кровотока, как инициаторы апоптоза и повышения сосудистой проницаемости эндотелия. Клетки, подвергшиеся ишемии и воздействию свободных форм кислорода, нежизнеспособны. Их апоптоз осуществляет комплемент через классический и лектиновый путь. C3a и C5a, взаимодействуя с рецепторами на макрофагах и нейтрофилах, приведут к большому выбросу цитокинов, что приведет к некрозу, а выделение из макрофагов TGF-β будет способствовать фиброзу. И, как дополнение, образование мембраноатакующих комплексов на ишемизированных клетках также приведет к апоптозу.

Ischemia and reperfusion, arising from the decentralization of blood flow, as initiators of apoptosis and enhance the vascular endothelial permeability. The cells were subjected to ischemia and the effects of reactive oxygen species, are not viable. They shall complement apoptosis through classical and lectin pathway. C3a and C5a interacting with receptors on macrophages and neutrophils lead to a large cytokine release that leads to necrosis and selection of TGF-β macrophages will promote fibrosis. And as a complement, the formation of membrane attack complexes in ischemic cells as regards to apoptosis.

Выводы

Бесспорно, система комплемента занимает одну из главных мест в развитии воспаления любого генеза и участвует в регуляции иммунологического гомеостаза, который значительно нарушен при сепсисе и септическом шоке. Применение C1-INH при сепсисе и септическом шоке может стать новым эффективным способом борьбы с развившимся ДВС-синдромом, исходя из

патофизиологических механизмов и точек приложения препарата. Положительный результат от терапии C1-INH у септических больных дает основание полагать, что использование его у детей с сепсисом и ДВС-синдромом сможет не только снизить смертность, но и сократить срок пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии. В свою очередь остается открытым вопрос об использовании C1-INH при других патологиях, которые опосредованы комплементом.

Список литературы/References

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 1–2. С. 9–20. [Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 1–2, pp. 9–20. doi: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20 (In Russ.)]
2. Beltrame M.H., Boldt A.B., Catarino S.J., Mendes H.C., Boschmann S.E., Goeldner I., Messias-Reason I. MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases. *Mol. Immunol.*, 2015, vol. 67, iss. 1, pp. 85–100. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.245
3. Caliezi C., Wuillenun W.A., Zeerleder S., Redondo M., Eisele B., Hack C.E. C1-Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharm. Rev.*, 2000, vol. 52, no. 1, pp. 92–112.
4. Chan R.K., Ding G., Verna N., Ibrahim S., Oakes S., Austen Jr.W.G., Hechtman H.B., Moore Jr.F.D. IgM binding to injured tissue precedes complement activation during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *J. Surg. Res.*, 2004, vol. 122, no. 1, pp. 29–35. doi: 10.1016/j.jss.2004.07.005

5. Charchaflieh J., Wei J., Labaze G., Hou Y.J., Babarsh B., Stutz H., Lee H., Worah S., Zhang M. The role of complement system in septic shock. *Clin. Develop. Immunol.*, 2012, 8 p. doi: 10.1155/2012/407324
6. Cinel I., Opal S.M. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit. Care Med.*, 2009, vol. 37, no. 1, pp. 291–304. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819267fb
7. Haeney M.R. The role of the complement cascade in sepsis. *J. Antimicrob. Chemotherap.*, 1998, no. 41, iss. 1, pp. 41–46. doi: 10.1093/jac/41.suppl_1.41
8. Hazelzet J.A., de Groot R., van Mierlo G., Joosten K.F., van der Voort E., Eerenberg A., Suur M.H., Hop W.C., Hack C.E. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 11, pp. 5350–5356.
9. Hogasen A.K.M., Overlie I., Hansen T.W.R., Abrahamsen T.G., Finne P.H., Kolbjorn H. The analysis of the complement activation product is applicable in neonates in spite of their profound C9 deficiency. *J. Perinat. Med.*, 2000, no. 28, pp. 39–48. doi: 10.1515/JPM.2000.006
10. Karnaukhova E. C1-Esterase inhibitor: biological activities and therapeutic applications. *J. Hematol. Thromb. Dis.*, 2013, vol. 1, iss. 3:113. doi: 10.4172/2329-8790.1000113
11. Lupu F., Keshari R.S., Lambris J.D., Coggeshall K.M. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. *Thromb. Res.*, 2014, vol. 133, suppl. 1, pp. 28–31. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.014
12. Markiewski M.M., Lambris J.D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am. J. Pathol.*, 2007, vol. 171, iss. 3, pp. 715–727. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166
13. Pham H., Santucci S., William H.Y. Successful use of daily intravenous infusion of C1 esterase inhibitor concentrate in the treatment of a hereditary angioedema patient with ascites, hypovolemic shock, sepsis, renal and respiratory failure. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2014, no. 10:62. doi: 10.1186/s13223-014-0062-9
14. Prodeus A.P., Zhou X., Maurer M., Stephen J. G., Carroll C.C. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature*, 1997, vol. 390, pp. 172–175. doi: 10.1038/36586
15. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, iss. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
16. Singer M., Jones A.M. Bench-to-bedside review: the role of C1-esterase inhibitor in sepsis and other critical illnesses. *Crit. Care*, 2011, no. 15:203. doi: 10.1186/cc9304
17. Takahashi M., Iwaki D., Kanno K., Ishida Y., Xiong J., Matsushita M., Endo Y., Miura S., Ishii N., Sugamura K., Fujita T. Mannose-binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP)-1 contributes to activation of the lectin complement pathway. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 9, pp. 6132–6138. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6132
18. Tarnow-Mordi W., Isaacs D., Dutta S. Adjunctive immunologic interventions in neonatal sepsis. *Clin. Perinat.*, 2010, vol. 37, iss. 2, pp. 481–499. doi: 10.1016/j.clp.2009.12.002
19. Tassani P., Kunkel R., Richter J.A., Hannelore O., Hans P.L., Braun S.L., Eising G.P., Haas F., Paek S.U., Bauernschmitt R., Jochum M. Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J. Cardio. Vas. Anest.*, 2001, vol. 15, iss. 4, pp. 469–473. doi: 10.1053/jcan.2001.24989
20. Walport M.J. Complement. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344, pp. 1058–1066. doi: 10.1056/NEJM200104053441406
21. Zhang M., Takahashi K., Alicot E.M., Vorup-Jensen T., Kessler B., Thiel S., Jensenius J.C., Ezekowitz R.A.B., Moore F.D., Carroll M.C. Activation of the lectin pathway by natural IgM in a model of ischemia/reperfusion injury. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, iss. 7, pp. 4727–4734. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4727

Авторы:

Продеус А.П., д.м.н., профессор, главный педиатр ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы, Москва, Россия; профессор-консультант Балтийского федерального университета им. И. Канта, г. Калининград, Россия;

Устинова М.В., студентка 6 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия; лаборант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Высшей медицинской школы, Москва, Россия;

Корсунский А.А., д.м.н., профессор, главный врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия; зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Гончаров А.Г., к.м.н., врач-иммунолог, директор Института живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта, г. Калининград, Россия.

Authors:

Prodeus A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head Pediatrician, Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Higher Medical School, Moscow, Russian Federation; Visiting Professor, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation;

Ustinova M.V., Undergraduate Student of Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; Laboratory Assistant, Department of Clinical Immunology and Allergology, Higher Medical School, Moscow, Russian Federation;

Korsunskiy A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Medical Officer, Speransky Children's Hospital No. 9, Moscow, Russian Federation; Head of Pediatrics and Children's Infectious Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Goncharov A.G., PhD (Medicine), Immunologist, Director of the Living Systems Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.

Поступила в редакцию 05.12.2016
Отправлена на доработку 31.01.2017
Принята к печати 06.06.2017

Received 05.12.2016
Revision received 31.01.2017
Accepted 06.06.2017