

УДК 616.61-002
ББК 53/57

Л.М. КАРЗАКОВА, Т.А. АНИСИМОВА, Э.В. ЕФИМОВА, С.И. КУДРЯШОВ,
Н.Д. УХТЕРОВА, Н.Ф. КОРОБКОВА, И.А. СИДОРОВ, Е.Н. НИКИТИНА

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: цитокины, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Цель исследования – изучение особенностей продукции цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Проведено обследование 54 пациентов с ГЛПС. Лабораторные исследования включали определение концентрации основных циркулирующих в крови цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN- γ и рецепторного антагониста IL-1 β – Ra-IL-1 β методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов («Цитокин», С-Петербург) в соответствии с прилагаемой к набору методикой. Установлены особенности цитокинового профиля в зависимости от периода ГЛПС (олигурический, полиурический периоды, реконвалесценция). У больных ГЛПС в олигурическом периоде наблюдалось повышение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ и RA-IL-1 β), в полиурическом периоде происходило снижение продукции данных цитокинов. Наиболее информативным показателем цитокинового профиля у больных ГЛПС являлся индекс IL-10/IFN- γ , который достигал максимального значения в олигурическом периоде, убывал по мере обратного развития инфекционного процесса, однако продолжал оставаться выше референтных значений в периоде реконвалесценции.

L. KARZAKOVA, T. ANISIMOVA, E. EFIMOVA, S. KUDRYASHOV,
N. UKHTEROVA, N. KOROBKOVA, I. SIDOROV, E. NIKITINA
FEATURES OF CYTOKINES PRODUCTION IN VARIOUS PERIODS
OF HEMORRHAGIC FEVER WITH A RENAL SYNDROME

Key words: cytokines, hemorrhagic fever with a renal syndrome.

The purpose of the research is to study the features of cytokines production in patients with hemorrhagic fever with a renal syndrome (HFRS). The examination involved 54 HFRS patients. Laboratory studies included determination of main cytokines concentration circulating in the blood – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN- γ and the one of receptor antagonist IL-1 β – Ra-IL-1 β by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the system of bideterminant antigen testing with the use of peroxidase as an indicator enzyme using standard sets («Cytokine», St. Petersburg) in conformity with the technique attached to the set. Features of the cytokine profile depending on HFRS period (oliguric, polyuric periods, reconvalescence) are established. In HFRS patients an increase in the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ and RA-IL-1 β) was observed in oligouric period; in polyuric period there was a decrease in the production of these cytokines. The most informative indicator of cytokine profile in HFRS patients was IL-10/IFN- γ index which reached its maximum value in oliguric period, it decreased progressively as infectious process reversed, but continued to remain above reference values in reconvalescence period.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – природно-очаговое заболевание, вызываемое вирусами рода Hantavirus [6]. Основным резервуаром хантавирусной инфекции являются грызуны, которые являются бессимптомными носителями данного вируса [7]. Согласно статистическим данным, ежегодно заболевает ГЛПС около 100 000 человек, показатель смертности при этом составляет 2-10% [11]. Наиболее высока заболеваемость ГЛПС в Китае и России [10]. В России природными очагами ГЛПС являются Башкирия, Татарстан, Удмуртия, Самарская область, Ульяновская область, Чувашия [2]. Хантавирус не является цитопатогенным вирусом и, следовательно, патогенез ГЛПС не связан с прямым вирусным эффектом. Показано, что основные клинические

проявления инфекции (геморрагический диатез, расстройства гемодинамики и поражение почек по типу интерстициального нефрита) связаны с повышенной проницаемостью сосудистой стенки и гипокоагуляцией [3], обусловленными иммунопатогенетическими механизмами с участием цитокинов [5, 9, 12]. Вопросы патогенеза ГЛПС освещены в литературе недостаточно, в особенности проблемы, касающиеся роли и динамики продукции цитокинов в последовательном развитии различных периодов заболевания – олигурического, полиурического и реконвалесцентного. При взаимодействии между собой цитокины формируют цитокиновую сеть, которая определяет особенности иммунного ответа и состояние иммунорегуляторных процессов на уровне клеточных структур. Изучение уровней циркулирующих в крови цитокинов дополняет и уточняет механизмы развития и динамики воспалительного процесса при последовательной смене различных фаз хантавирусной инфекции.

Цель исследования – изучение особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных ГЛПС в разные фазы болезни.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 54 больных ГЛПС в возрасте от 22 до 59 лет, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении БУ «Городская больница скорой медицинской помощи» (г. Чебоксары) в 2011–2013 гг. Заболевание подтверждали выявлением специфических антител к хантавирусу ГЛПС в парных сыворотках методом непрямой иммунофлюоресценции. Осуществляли количественное определение про- и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN- γ , RA-IL-1 β в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкцией к ИФА-наборам (ООО «Цитокин», С-Петербург). Исследование проводилось трижды – при поступлении в олигурическом периоде, в период полиурии (через 10–14 дней лечения) и через 1 месяц после выписки. Среди обследованных – 43 мужчины (79,6%) и 11 женщин (20,4%). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA for Windows 10.0. Данные представляли в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – среднеквадратичное отклонение. При сравнении двух выборок для оценки достоверности различий применяли t -критерий Стьюдента (p), для сопряженных групп – парный тест Стьюдента. Для определения степени зависимости между изучаемыми показателями и ее направленности проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s), достоверность коэффициентов считалась приемлемой при $p_{rs} < 0,05$.

Полученные в ходе исследования значения уровней цитокинов сравнивали с показателями региональной нормы, рассчитанными в результате исследования сывороток 40 практически здоровых лиц Чувашской Республики [1].

Результаты исследования и их обсуждение. Нами проанализированы показатели цитокинового профиля больных ГЛПС в различные периоды заболевания. Выделяли такие периоды ГЛПС, как олигурический (4–11-е сут.), полиурический (12–21-е сут.) и реконвалесцентный (с 22-х сут.).

В связи с тем, что активация продукции различных цитокинов осуществляется в единой сети по механизму цепной реакции, интерес представляет изучение корреляционных взаимоотношений между уровнями цитокинов. Корреляционный анализ показателей цитокинового статуса в олигурическом периоде показал, что среди провоспалительных цитокинов больше всего связью имели IL-1 β , TNF α и IL-6 (табл. 1).

Таблица 1

**Статистически значимые корреляционные связи
показателей цитокинового статуса в олигурическом периоде ГЛПС**

Цитокины	IL-1β	IL-2	IL-6	IL-10	TNFα	IFN-γ	RA-IL-1β
IL-1β		<u>0,34</u> 0,048	<u>0,49</u> 0,001	<u>0,81</u> 0,001	<u>0,39</u> 0,013		<u>0,56</u> 0,001
IL-2	<u>0,34</u> 0,048		<u>0,43</u> 0,011				
IL-6	<u>0,49</u> 0,001	<u>0,43</u> 0,011		<u>0,56</u> 0,0001	<u>0,54</u> 0,001		<u>0,45</u> 0,008
IL-10	<u>0,81</u> 0,001		<u>0,56</u> 0,0001		<u>0,38</u> 0,017	<u>0,39</u> 0,014	<u>0,56</u> 0,001
TNFα	<u>0,39</u> 0,013		<u>0,54</u> 0,0001	<u>0,38</u> 0,017		<u>0,35</u> 0,027	<u>0,55</u> 0,001
IFN-γ				<u>0,39</u> 0,014	<u>0,35</u> 0,027		<u>0,46</u> 0,007
RA-IL-1β	<u>0,56</u> 0,001		<u>0,45</u> 0,008	<u>0,56</u> 0,001	<u>0,55</u> 0,001	<u>0,46</u> 0,007	<u>0,46</u> 0,007

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде дроби, в числителе которой – коэффициент корреляции (r_s), в знаменателе – степень достоверности (p_{rs}).

В период олигурии уровень IL-1β прямо коррелировал с уровнями провоспалительных цитокинов – TNFα, IL-6, IL-2, своего рецепторного антагониста – RA-IL-1β и противовоспалительного цитокина – IL-10. Уровень TNFα имел положительные связи с уровнями провоспалительных цитокинов – IL-1β, IL-6, IFN-γ, RA-IL-1β и IL-10. Концентрация ИЛ-6 положительно коррелировала с содержанием IL-1β, IL-2, IL-10, TNFα и RA-IL-1β. Выявление ряда корреляционных связей между уровнями провоспалительных цитокинов в олигурическом периоде свидетельствует о прямой зависимости продукции цитокинов друг от друга. Кроме того, выработка противовоспалительных цитокинов напрямую зависела от уровней продукции провоспалительных цитокинов: уровни противовоспалительных цитокинов IL-10 и RA-IL-1β коррелировали с содержанием всех провоспалительных цитокинов, за исключением IL-2 и IL-8. Более автономна продукция провоспалительных цитокинов с регулируемыми функциями, связанными с клеточным звеном адаптивного иммунного ответа – IL-2 и IFN-γ. Продукция первого из них была зависима лишь от уровня образования первичного провоспалительного цитокина – IL-1β и уровня более поздно продуцируемого провоспалительного цитокина – IL-6 – вторичного провоспалительного цитокина. Выработка IFN-γ была связана преимущественно с уровнями противовоспалительных цитокинов – IL-10, RA-IL-1β. Абсолютной независимостью от продукции других цитокинов обладал в олигурическом периоде провоспалительный цитокин со свойствами хемокина – IL-8.

В полиурическом периоде исчезала зависимость продукции большинства цитокинов друг от друга. Сохранялась лишь зависимость уровня выработки противовоспалительного цитокина – IL-10 от уровня «позднего» провоспалительного цитокина – IL-6, а также – взаимосвязь продукции двух провоспалительных цитокинов, участвующих в клеточном механизме иммунного ответа – TNFα и IFN-γ. Наряду с этим устанавливалась зависимость выработки хемокина IL-8 от уровня IL-6, а уровень продукции противовоспалительного цитокина RA-IL-1β начинал зависеть от уровня IL-8. Последняя зависимость сохранялась и в стадии реконвалесценции ($r_s = 0,64$, $p_{rs} = 0,048$).

Таблица 2

**Статистически значимые корреляционные связи
показателей цитокинового статуса в полиурическом периоде ГЛПС**

Цитокины	IL-6	IL-10	IFN-γ	RA-IL-1β
IL-6		<u>0,40</u> 0,042		
IL-8	<u>0,44</u> 0,025			<u>0,48</u> 0,014
TNFα			<u>0,46</u> 0,017	

Количественные показатели цитокинового статуса у больных ГЛПС в разные периоды заболевания заметно отличались от таковых у здоровых лиц (табл. 3). Больше всего различий в содержании цитокинов установлено в олигурическом периоде: уровень первичного провоспалительного цитокина IL-1β более чем в 45 раз превышал аналогичный показатель здоровых. Параллельно с IL-1β повышался уровень его рецепторного антагониста – RA-IL-1β. Известно, что продукция IL-1β и его рецепторов начинается локально в зоне первого контакта с микроорганизмами, при этом активируются различные типы клеток (лейкоциты, эндотелий, макрофаги, фибробласты и др.) и формируется местная воспалительная реакция. Поэтому IL-1β считается пусковым медиатором развития воспалительной и других защитных реакций организма [4]. Вслед за первичными провоспалительными цитокинами начинается продукция вторичных провоспалительных цитокинов, сопряженная с активацией клеток врожденного иммунного ответа – нейтрофилов и моноцитов. Из числа данной категории цитокинов у больных ГЛПС был повышен IL-6. В сторону повышения изменялся и уровень провоспалительного цитокина с регулирующими функциями – IFN-γ. Известно, что этот цитокин оказывает стимулирующее влияние на клеточный, противовирусный, механизм иммунного ответа. Одновременно с провоспалительными цитокинами повышалось среднее значение противовоспалительного цитокина – IL-10. Данный цитокин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, и его продукция сопряжена с активацией гуморального механизма адаптивного иммунного ответа [8].

Таблица 3

**Показатели цитокинового профиля
у больных ГЛПС в сравнении со здоровыми лицами**

Цитокин, пк/мл	Здоровые n = 40	Олигурический период n = 54	Полиурический период n = 54	Стадия реконвалесценции n = 51
	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>
IL-1β	1,4±2,9	64,1±17,3***	76,7±14,7*** ^	15,1±7,6*** #
IL-2	5,3±5,6	118,6±216,7	68,6±182,8	3,0±1,5
IL-6	3,5±2,8	15,9±13,1***	7,5±10,5 ^	3,8±1,6
IL-8	13,7±4,0	160,9±223,1	346,3±809,4	62,5±120,0
IL-10	0,1±0,3	9,7±6,3***	6,3±5,0*** ^	4,2±1,4***
TNFα	0,8±1,2	8,5±20,8	6,7±24,3	45,8±116,0
IFN-γ	50,0±39,7	96,2±61,1*	68,8±49,1 ^	68,9±63,7
RA-IL-1β	75,2±47,6	1143±786***	649,4±702,6* ^	441,4±496,4
IL-10/IFN-γ	0,002±0,001	0,10±0,03***	0,09±0,03***	0,06±0,02*** #

Примечания. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – степени достоверности различия показателей относительно референтных значений; ^ – достоверное различие ($p < 0,05$) относительно показателя олигурического периода; # – достоверное различие ($p < 0,05$) относительно показателя полиурического периода.

По мере стихания инфекционного процесса, при смене олигурического периода полиурическим, снижались исходно повышенные уровни продукции IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ и RA-IL-1 β , при этом уровни провоспалительных цитокинов – IL-6 и IFN- γ сравнивались с таковыми у здоровых. В стадии реконвалесценции концентрация RA-IL-1 β переставала отличаться от значения здоровых, в то время как уровни двух цитокинов – IL-1 β и IL-10 оставались выше средних значений здоровых.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сложном характере взаимосвязи и динамики продукции различных цитокинов при развитии инфекционного процесса от олигурического периода ГЛПС до реконвалесценции. В поисках показателя, отражающего связь между уровнями продукции различных цитокинов между собой, были рассмотрены различные индексы, отражающие связь между про- и противовоспалительными цитокинами. Наиболее информативным и динамичным оказалось отношение уровня противовоспалительного цитокина – IL-10 к уровню провоспалительного цитокина с регулирующим влиянием на клеточное звено иммунного ответа – IFN- γ . Среднее значение данного индекса в начале заболевания, в олигурическом периоде, в 50 раз превышало значение здоровых. По мере купирования инфекционного процесса происходило постепенное его снижение. Сохранение повышенного уровня IL-10/IFN- γ в стадии реконвалесценции свидетельствует о преобладании продукции противовоспалительных факторов (IL-10) цитокиновой системы, оказывающих, как известно, супрессирующее действие на клеточный механизм адаптивного иммунного ответа. Сохранение повышенных значений IL-10/IFN- γ и IL-1 β в периоде реконвалесценции (через 1 месяц после завершения стационарного этапа лечения) свидетельствует о незавершенности инфекционного процесса. Для ГЛПС не свойственно подострое и тем более хроническое течение. Однако резидуальные явления могут сохраняться в реконвалесценции до 1 года.

Выводы. 1. Наблюдаемые случаи ГЛПС в 2011–2013 гг. в Чувашии сопровождались повышением уровней циркулирующих в крови про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ и RA-IL-1 β).

2. По мере стихания инфекционного процесса и последовательной смены различных периодов заболевания происходило снижение исходно повышенных уровней продукции цитокинов.

3. Наиболее информативным показателем цитокинового профиля у больных ГЛПС являлся индекс IL-10/IFN- γ , который достигал максимального значения в олигурическом периоде, убывал по мере обратного развития инфекционного процесса, однако продолжал оставаться выше референтных значений в период реконвалесценции, свидетельствуя о незавершенности инфекционно-воспалительного процесса.

Литература

1. Карзакова Л.М., Сидоров И.А., Волков А.Н., Кудряшов С.И. Особенности цитокинового профиля при гнойно-воспалительных заболеваниях лица и шеи // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14. С. 433–438.
2. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 1. С. 51–58.
3. Cosgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, pp. 97–107.

4. Dinarello C.A. The biological properties of interleukin-1. *Eur. Cit. Net.*, 1994, no. 5, p. 117.
5. Gavrilovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow N.A., Mackow E.R. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. *J. Virol.*, 2008, vol. 82, pp. 5797–5806.
6. Kariwa H., Yoshimatsu K., Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2007, vol. 30, pp. 341–356.
7. Kitamura T., Morita C., Komatsu T. et al. Isolation of virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) through a cell culture system. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 1983, vol. 36, pp. 17–25.
8. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 1999, vol. 85, pp. 17–24.
9. Niikura M., Maeda A., Ikegami T. et al. Modification of endothelial cell functions by Hantaan virus infection: prolonged hyper-permeability induced by TNF- α of hantaan virus-infected endothelial cell monolayers. *Arch. Virol.*, 2004, vol. 149, pp. 1279–1292.
10. Yu H., Jiang W., Du H. et al. Involvement of the Akt/NF- κ B pathways in the HTNV-mediated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e93810.
11. Zaki S.R., Greer P.W., Coffield L.M. et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am. J. Pathol.*, 1995, vol. 146, pp. 552–579.
12. Zhang Y., Li X.H., Jiang H. et al. Expression of L protein of Hantaan virus 84FLi strain and its application for recovery of minigenomes. *APMIS*, 2008, vol. 116, pp. 1089–1096.

References

1. Karzakova L.M., Sidorov I.A., Volkov A.N., Kudryashov S.I. *Osobennosti citokinovogo profilja pri gnojno-vospalitel'nyh zabolevanijah lica i shei* [Some features of cytokine profile in severe pyoinflammatory diseases of face and neck]. *Medicinskaja immunologija* [Medical Immunology], 2012, vol. 14, pp. 433–438.
2. Tkachenko E.A., Bernshtejn A.D., Dzagurova T.K. et al. *Aktual'nye problemy sovremennogo jetapa izuchenija gemoragicheskoi lihoradki s pochechnym sindromom v Rossii* [Actual problems of the present stage of studying of hemorrhagic fever with a renal syndrome in Russia]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 1, pp. 51–58.
3. Cosgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, pp. 97–107.
4. Dinarello C.A. The biological properties of interleukin-1. *Eur. Cit. Net.*, 1994, no. 5, p. 117.
5. Gavrilovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow N.A., Mackow E.R. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. *J. Virol.*, 2008, vol. 82, pp. 5797–5806.
6. Kariwa H., Yoshimatsu K., Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 2007, vol. 30, pp. 341–356.
7. Kitamura T., Morita C., Komatsu T. et al. Isolation of virus causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) through a cell culture system. *Jpn. J. Med. Sci. Biol.*, 1983, vol. 36, pp. 17–25.
8. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 1999, vol. 85, pp. 17–24.
9. Niikura M., Maeda A., Ikegami T. et al. Modification of endothelial cell functions by Hantaan virus infection: prolonged hyper-permeability induced by TNF- α of hantaan virus-infected endothelial cell monolayers. *Arch. Virol.*, 2004, vol. 149, pp. 1279–1292.
10. Yu H., Jiang W., Du H. et al. Involvement of the Akt/NF- κ B pathways in the HTNV-mediated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. e93810.
11. Zaki S.R., Greer P.W., Coffield L.M. et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am. J. Pathol.*, 1995, vol. 146, pp. 552–579.
12. Zhang Y., Li X.H., Jiang H. et al. Expression of L protein of Hantaan virus 84FLi strain and its application for recovery of minigenomes. *APMIS*, 2008, vol. 116, pp. 1089–1096.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru).

KARZAKOVA LOUISE – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hospital Therapy Department № 2, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

АНИСИМОВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anis2106@yandex.ru).

ANISIMOVA TATYANA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Childhood Illness Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anis2106@yandex.ru).

ЕФИМОВА ЭЛЬВИРА ВАСИЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

EFIMOVA ELVIRA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Childhood Illness Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – аспирант кафедры госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru).

KUDRYASHOV SERGEY – Post-Graduate Student of Hospital Therapy Department № 2, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru).

UKHTEROVA NADEZHDA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Hospital Therapy Department № 2, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

КОРОБКОВА НАТАЛЬЯ ФЕДОРОВНА – заведующая поликлиникой, Центральная городская больница, Россия, Чебоксары.

KOROBKOVA NATALYA – Head of an Out-Patient Department, Central Municipal Hospital, Russia, Cheboksary.

СИДОРОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий отделением оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (ivansv68@yandex.ru).

SIDOROV IVAN – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Republican Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

НИКИТИНА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА – ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (doctorlena86@rambler.ru).

NIKITINA ELENA – Assistant Lecturer, Hospital Therapy Department № 2, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
