

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ИММУННОГО СТАТУСА

**Козлова М.Н., Земсков В.М., Шишкина Н.С., Барсуков А.А.,
Демидова В.С., Алексеев А.А.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Резюме. Препараты внутривенных иммуноглобулинов с доказанной эффективностью широко используются для лечения различных иммунодефицитных, аутоиммунных, воспалительных и инфекционных заболеваний. Однако до настоящего времени не разработаны алгоритмы применения препаратов иммуноглобулинов для коррекции иммунного статуса при ожоговой болезни, профилактики и лечения инфекционно-септических осложнений у тяжелообожженных. В данной работе представлены результаты проспективного контролируемого исследования на 70 пациентах по изучению эффективности применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексном лечении пострадавших с обширными ожогами. Расширенное иммунологическое обследование (более 300 исследований) у данной категории больных на разных стадиях ожоговой болезни включало фенотипический анализ лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов (конститутивные и активационные маркеры, функциональная активность клеток), уровень иммуноглобулинов и кислородного метаболизма фагоцитов. Для анализа результатов учитывали только статистически различающиеся показатели. Отбор больных по использованию внутривенных иммуноглобулинов для профилактики или лечения септических осложнений проводили по разработанной нами ранее формуле прогноза сепсиса, обладающей 95% специфичностью: ЛФ < 9,3%, НК-клетки < 5%, HLA-DR⁺ Мн < 50%, IgG < 4,0-6,0 г/л, ЛИИ > 4,0 ед., CD64⁺ Гр > 90-100%, П/я Нф > 21%. Иммунозаместительная терапия препаратом «Габриглобин-IgG» в дозе по 50 мл в/в ежедневно для профилактики генерализации инфекции у больных с ожогами в течение 5 дней, а при лечении сепсиса — 10 дней, в сравнении с группами контроля, оказывала выраженное иммуномодулирующее действие, не только восстанавливая исход-

Адрес для переписки:

*Козлова Мария Николаевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства
здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
Тел.: 8 (903) 731-91-57.
E-mail: mnkozlova@rambler.ru*

Address for correspondence:

*Kozlova Maria N.
A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery
117997, Russian Federation, Moscow, Bolshaya
Serpukhovskaya str., 27.
Phone: 7 (903) 731-91-57.
E-mail: mnkozlova@rambler.ru*

Образец цитирования:

*М.Н. Козлова, В.М. Земсков, Н.С. Шишкина,
А.А. Барсуков, В.С. Демидова, А.А. Алексеев
«Персонализированный алгоритм иммунокоррекции
внутривенными иммуноглобулинами для профилактики
и лечения осложнений ожоговой болезни на основе
комплексного анализа иммунного статуса»
// Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23,
№ 4. С. 523-528.
doi: 10.46235/1028-7221-459-PAO*

© Козлова М.Н. и соавт., 2020

For citation:

*M.N. Kozlova, V.M. Zemskov, N.S. Shishkina,
A.A. Barsukov, V.S. Demidova, A.A. Alekseev "Personalized
algorithm of immunocorrection with intravenous
immunoglobulins for preventing and treating complications of
burn disease by comprehensively analyzing immune status",
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 523-528.
doi: 10.46235/1028-7221-459-PAO*

DOI: 10.46235/1028-7221-459-PAO

ный дефицит IgG, но и нормализуя дефицит целого ряда ключевых иммунных показателей — общих лимфоцитов, В-клеток и Т-лимфоцитов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов. Применение габриглобина для профилактики сепсиса оказалось эффективным в 72% наблюдений (в контроле без препарата — 37%), а при его лечении клинико-иммунологическая эффективность составила 79% (в контроле — 32%). При этом, наряду с общепринятыми иммунными показателями у тяжелообожженных, изучены иммунные маркеры, которые ранее не рассматривались: CD56⁺ и CD25⁺ моноциты, CD14⁺ и CD40⁺ гранулоциты, CD40⁺ лимфоциты (субпопуляция В-лимфоцитов), различные эффекторные и регуляторные субпопуляции естественных киллеров. Это позволило нам получить принципиально новую информацию о состоянии иммунной системы, воспалении, бактериальных осложнениях у тяжелообожженных пациентов и использовать персонализированный подход иммунокоррекции с использованием различных препаратов внутривенных иммуноглобулинов для эффективного комплексного лечения последствий ожоговой травмы.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, ожоговая болезнь, сепсис, иммунодиагностика, иммунокоррекция, ожоги

PERSONALIZED ALGORITHM OF IMMUNOCORRECTION WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS FOR PREVENTING AND TREATING COMPLICATIONS OF BURN DISEASE BY COMPREHENSIVELY ANALYZING IMMUNE STATUS

Kozlova M.N., Zemskov V.M., Shishkina N.S., Barsukov A.A., Demidova V.S., Alekseev A.A.

A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. Intravenous immunoglobulin preparations with proven effectiveness are widely used for treatment of various immunodeficient, autoimmune, inflammatory and infectious diseases. Nevertheless, algorithms for use of immunoglobulin preparations to correct immune status in burn disease, prevention, etc. have not been developed yet. Here we present the results of a prospective controlled study with 70 patients assessing effectiveness of using immunoglobulin preparations for intravenous administration in complex treatment of subjects suffering from extensive burns. Expanded immunological examination (more than 300 studies) in this patient cohort at different stages of burn disease consisted of phenotyping lymphocytes, granulocytes, monocytes (constitutive and activation markers, cell functional activity), immunoglobulin level and phagocyte oxygen metabolism. Data analysis included significant parameters only. Patient selection for using intravenous immunoglobulins to prevent or treat septic complications was performed by using the previously proposed 95%-specificity sepsis prognosis formula: LF < 9.3%, NK cells < 5%, HLA-DR⁺ M_n < 50%, IgG < 4.0-6.0 g/l, LII > 4.0 u, CD64⁺ Gy > 90-100%, N/I NF > 21%. Immunosuppressive therapy with drug “Gabriglobin-IgG” at a dose of 50 ml per day for preventing infection spread in patients with burns for 5 days as well as for treatment of sepsis for 10 days, exerted pronounced immunomodulatory effect compared to control groups not only restoring baseline IgG deficiency, but also normalizing quantitative deficit of key immune parameters such as total lymphocytes, B and T cells, natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes. Use of gabriglobin for sepsis prevention was effective in 72% of cases (control group without gabriglobin — 37%), so that clinical and immunological effectiveness was as high as 79% (control group — 32%). At the same time, along with conventional immune indicators in heavily burned patients, immune markers previously underestimated were: CD56⁺ and CD25⁺ monocytes, CD14⁺ and CD40⁺ granulocytes, CD40⁺ lymphocytes (B cell subset), various effector and regulatory natural killer subsets. It allowed to obtain radically new information about immune system state, inflammation, and bacterial complications in heavily burned patients and apply a personalized approach for immunocorrection by using several intravenous immunoglobulin preparations for effective comprehensive treatment of burn injury-related consequences.

Keywords: intravenous immunoglobulins, burn disease, sepsis, immunodiagnostics, immunocorrection, burns

Актуальность работы

Совершенствование технологии комплексного лечения пострадавших от ожогов с использованием современных методов хирургического лечения, направленных на раннее восстановление кожных покровов, применение инновационных методов интенсивной терапии, ожоговой болезни, включая рациональную антибактериальную, в том числе деэскалационную терапию, позволило значительно уменьшить вероятность развития раневой инфекции, снизить частоту сепсиса и улучшить результаты оказания специализированной медицинской помощи тяжелообожженным. Тем не менее инфекционные осложнения остаются основной причиной тяжести ожоговой болезни и летальных исходов у пострадавших от ожогов [1, 3]. Одним из факторов развития тяжелой инфекции при ожогах является послеожоговая иммуносупрессия, сопряженная с воспалительной реакцией, которая вызывает выраженные изменения иммунной системы организма и приводит к иммунодефициту [5]. В этой связи направленная иммунодиагностика может служить дополнительным инструментом в определении тяжести ожоговой болезни, своевременном выявлении пациентов с высоким риском септических осложнений для обеспечения соответствующей комплексной терапии и иммунокоррекции.

Проблема иммунокорректирующей терапии у тяжелообожженных остается чрезвычайно актуальной и до конца не решенной. Среди наиболее изученных и широко используемых препаратов с доказанной эффективностью для лечения и профилактики различных иммунодефицитных, аутоиммунных, воспалительных и инфекционных заболеваний наибольший интерес представляют препараты человеческого нормального иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ). В настоящее время ВВИГ включены в международные рекомендации лечения сепсиса, одобрены FDA для использования не только в качестве заместительной терапии, но и по другим показаниям с противoinфекционной и иммуномодулирующей направленностью [4]. Различные препараты ВВИГ не являются идентичными между собой по составу основного компонента поликлонального, полиспецифического IgG (90-98% в зависимости от препарата) и целостности его Fc-фрагмента, содержат различные концентрации IgA, IgM, субклассов IgG и минорных компонентов (растворимые клеточные рецепторы, цитокины и их антагонисты, молекулы главного комплекса гистосовместимости, молекулярные компоненты Fcγ-фрагментов и др.), которые во многом обеспечивают иммуномодулирующее действие ВВИГ [2]. Целесообразность использо-

вания иммуноглобулина в комплексной терапии у тяжелообожженных связана с его возможностью не только восстанавливать вторичный иммунодефицит основного компонента IgG, но и восполнять широкий спектр опсонизирующих и нейтрализующих антител против различных возбудителей (более 100 типов в человеческих иммуноглобулинах), ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, связывать и ускорять выведение эндотоксинов, суперантигенов и аутоиммунных компонентов, предотвращать комплемент-опосредованное повреждение тканей, нивелировать анергию и тем самым снижать риск инфекционных осложнений ожоговой болезни.

Однако до настоящего времени не разработаны алгоритмы применения ВВИГ для коррекции иммунного статуса при ожоговой болезни, профилактики и лечения инфекционно-септических осложнений у тяжелообожженных. В большинстве проведенных исследований не проводилась надлежащая комплексная оценка иммунного статуса и нельзя исключить, что многие пациенты с предсуществующими клеточными или фагоцитарными нарушениями, которые нуждались в других формах иммунотерапии, обоснованно получали препарат ВВИГ.

Цель работы – оценить эффективность иммунокорректирующей терапии ВВИГ и разработать персонализированный алгоритм ее проведения на основе комплексного анализа иммунного статуса для профилактики и лечения инфекционно-септических осложнений ожоговой болезни.

Материалы и методы

В данной работе обобщены результаты проспективного контролируемого исследования у 50 пациентов с ожоговой болезнью по изучению клинико-иммунологической эффективности иммунозаместительной терапии ВВИГ «Габриглобин-IgG» [6]. Также оценена эффективность применения различных режимов, доз введения и других отечественных ВВИГ (Иммуновенин, Имбиоглобулин) у 20 пациентов для профилактики и лечения осложнений ожоговой болезни. Расширенное иммунологическое обследование пациентов на разных стадиях ожоговой болезни проводилось в динамике (более 300 исследований) и включало фенотипический анализ фагоцитарных (нейтрофилы, моноциты) и лимфоидных клеток методом проточной цитометрии в цельной венозной крови (антикоагулянт К₃ЭДТА) на проточном цитофлуориметре FACSCalibur фирмы Becton Dickinson (США) с панелью моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD21, CD25, CD14, CD11b, CD45, CD54, CD64, CD70, CD40, CD4⁺CD25⁺,

CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD56⁺, CD56⁺CD16⁺, CD56⁺CD16⁻), меченых флуорохромами FITC и (или) PE по инструкции фирмы Becton Dickinson (США), с определением иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺. Уровень иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови измеряли методом турбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Screen Master Plus фирмы Hospitex Diagnostics S.r.L. (Италия) с использованием реактивов фирмы Biosystems (Испания). Анализировали кислородный метаболизм фагоцитов индуцированный опсонизированной сывороткой человека зимозаном А фирмы Sigma (США) методом хемилюминесценции (ХЛ) на мультиплетном анализаторе Synergy 2 SLAD производства BioTek Instruments Inc. (США) в цельной крови, с оценкой внутриклеточной генерации активных форм кислорода (АФК) при добавлении люминола фирмы Sigma (США) и внеклеточных АФК при использовании люцигенина фирмы Sigma (США). Клинический анализ крови измеряли на приборе CELL-DYN Ruby фирмы Abbott (США) с определением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индексов сдвига формулы крови (ИС) и лейкоцитов крови (ИСЛК). Результаты обрабатывали двойным статистическим методом по формуле расстройств иммунной системы (ФРИС) с оценкой степени изменений иммунной системы, и по критерию χ^2 Пирсона. Для анализа результатов отбирали только статистически различающиеся показатели. Применяли биохимические методы исследования, гематологический и бактериологический анализы, проводилось клинико-инструментальное обследование больных. Иммунодиагностику высокого риска генерализации инфекции и септических осложнений проводили по разработанной нами формуле прогноза сепсиса, обладающей 95%-ной специфичностью. Данная формула состоит из семи маркеров, из которых 4 резко снижены (ЛФ < 9,3%, НК-клетки < 5%, HLA-DR⁺ Мн < 50%, IgG < 4,0-6,0 г/л) и 3 резко повышены (ЛИИ > 4,0 ед, CD64⁺ Gr 90-100%, П/я Нф > 21%) [7]. Клиническую эффективность применения ВВИГ оценивали с использованием модифицированной шкалы, учитывающей 11 клинико-лабораторных показателей (изменение температуры, лейкоцитоза, пульса и частоты дыхания, АД, общего белка, прокальцитонина и тромбоцитов, протеинурии, СОЭ, степень тяжести клинического состояния), определяли суммарную эффективность (хороший и удовлетворительный эффект) и отсутствие эффекта.

Результаты и обсуждение

Наиболее выраженные изменения показателей иммунного статуса возникали у тяжелообож-

женных с площадью ожогового поражения более 30% п.т. и наличием глубоких ожогов в сочетании с термоингаляционным поражением на фоне инвазивной раневой инфекции, полиорганной дисфункции. Основные негативные изменения у данной категории больных были сопряжены с резкой эндогенной интоксикацией с возрастанием ЛИИ $6,2 \pm 2,7$ у. е. до терминальной фазы и токсическим повреждением гранулоцитов, нарушением утилизации бактериальных продуктов фагоцитами на фоне оксидативного стресса с повышением ХЛ в 2,7 раза. При развитии сепсиса отмечено возрастание «септического» маркера CD64⁺ Gr > 90%, нарушение презентации антигенов при дефиците HLA-DR⁺ Мн до $41,3 \pm 3,8\%$, а также сочетанный дефицит гуморального иммунного звена на уровне ключевых иммуноглобулинов IgG $4,3 \pm 0,8$ г/л, IgM $0,43 \pm 0,09$ г/л и клеточной киллерной системы – НК-клетки (CD16⁺) $4,2 \pm 0,6\%$ и Т-киллеры (CD3⁺CD56⁺) $2,4 \pm 0,4\%$. Развитие дефицита Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты) являлось фактором неблагоприятного течения ожоговой болезни и риска летального исхода, особенно при развитии сепсиса.

Для профилактики генерализации инфекции 15 пациентов получили ВВИГ «Габриглобин-IgG» в дозе по 50 мл (2,5 г) в/в ежедневно, курс 5 дней – суммарная доза 250 мл (12,5 г), а при лечении сепсиса у 15 пациентов проведен 10-дневный курс внутривенных инфузий – 500 мл (25 г) препарата по 50 мл ежедневно. Иммунозаместительная терапия габриглобином для профилактики генерализации инфекции и лечения сепсиса у больных с ожогами в сравнении с группой контроля (20 больных) оказывала выраженное иммуномодулирующее действие, не только восстанавливая исходный дефицит IgG, но и нормализуя дефицит целого ряда ключевых иммунных показателей – общих лимфоцитов, В-клеток и Т-лимфоцитов, естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов. Также на фоне применения габриглобина обнаружено достоверное ($P < 0,05$) снижение индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ, ИСЛК, ИС) и маркеров иммунной гиперактивации – клетки с экспрессией CD64⁺, CD70⁺, HLA-DR⁺, оксидативный стресс фагоцитов. Применение габриглобина для профилактики сепсиса оказалось эффективным в 72% наблюдений (в контроле без габриглобина – 37%), а при его лечении эффективность составила 79% (в контроле – 32%).

Наряду с общепринятыми иммунными показателями у тяжелообожженных изучены иммунные маркеры, которые ранее прицельно не рассматривались: CD56⁺ и CD25⁺ моноциты, CD14⁺ Gr, CD40⁺ Лф (субпопуляция 2 – В-Лф) и CD40⁺ Gr,

различные эффекторные и регуляторные субпопуляции естественных киллеров: CD56⁺CD16⁺, CD56⁺CD16⁻, CD3⁺CD56⁺. Это позволило нам получить принципиально новую информацию о состоянии иммунной системы, воспалении, бактериальных осложнениях у тяжелообожженных пациентов и использовать персонализированный подход в выборе иммунокорректирующей терапии, использовать гибкий режим применения препаратов ВВИГ для эффективного комплексного лечения последствий ожоговой травмы.

Так, у 20 тяжелообожженных пациентов наиболее выраженные положительные изменения клинико-лабораторных и иммунологических параметров отмечены при использовании ВВИГ в более высоких разовых дозах (0,2-0,4 г/кг), рассчитанных на массу тела больного, особенно после проведения курсового лечения в виде продолженных инфузий 3-5 дней подряд при условии своевременного начала иммунозаместительной терапии до развития сепсиса. В ряде наблюдений у 7 пациентов с обширными ожогами более 70% п. т., рефрактерным течением септического процесса, комбинированной травмой и лизисом пересаженных аутодермотрансплантатов потребовались повторные курсы введения ВВИГ (900-

1200 мл) с положительным клинико-иммунологическим эффектом.

Выводы

1. Способность ВВИГ не только возмещать дефицитные факторы гуморального иммунного ответа, но и оказывать иммуномодулирующий эффект, предотвращать внутрисосудистую активацию системы комплемента, купировать развитие системного воспаления и другие изменения гомеостаза, позволяет рассматривать ВВИГ в качестве эффективного лекарственного средства этиопатогенетической направленности при тяжелой ожоговой травме и септических осложнениях ожоговой болезни.

2. Для достижения наилучшего результата лечения ожоговой болезни на фоне проводимой комплексной терапии, этапного хирургического и местного лечения ожоговых ран терапию ВВИГ следует адаптировать к индивидуальным потребностям пациента, учитывая как тяжесть ожоговой травмы, так и нарушения иммунного статуса.

3. Гибкий режим применения ВВИГ и решение вопроса о необходимости проведения повторных курсов иммунокоррекции должны основываться на персонализированном подходе.

Список литературы / References

1. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение: монография. М.: Вузовская книга, 2010. 416 с. [Alekseev A.A., Krutikov M.G., Yakovlev V.P. Burn infection. Etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment: monograph]. Moscow: University Book, 2010. 416 p.
2. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W., Basta M., Miescher S., Ravetch J.V., Rieben R. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, Suppl. 1, pp. 2-13.
3. Norbury W., Herndon D.N., Tanksley J., Jeschke M.G., Finnerty C.C. Infection in burns. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2016, Vol. 17, no. 2, pp. 250-255.
4. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., Chinen J., Chinn I.K., Dorsey M., El-Gamal Y., Harville T.O., Hossny E., Mazer B., Nelson R., Secord E., Jordan S.C., Stiehm E.R., Vo A.A., Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 139 (3S), pp. 1-46.
5. Stanojic M., Vinaik R., Jeschke M.G. Status and challenges of predicting and diagnosing sepsis in burn patients. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2018, Vol. 19, no. 2, pp. 168-175.
6. Zemskov V.M., Alekseev A.A., Kozlova M.N., Shiskina N.S., Bleykhman D.A., Zemskov A.M., Suchkov S.V. Changes in the immune system depending on the stage of burn disease and the area of thermal destruction. Immunoglobulin replacement therapy with gabriglobin. *Int. J. Recent Sci. Res.*, 2017, Vol. 8, Iss. 2, pp. 15653-15662.
7. Zemskov V.M., Alekseev A.A., Gnatenko D.A., Kozlova M.N., Shishkina N.S., Zemskov A.M., Zhegalova I.V., Bleykhman D.A., Bahov N.I., Suchkov S.V. Composite biomarker panel as a highly informative and reliable tool for predicting septic complications. *Jacobs J. Biomarkers*, 2016, Vol. 2, no. 1, 016, pp. 1-10.

Авторы:

Козлова М.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Kozlova M.N., PhD (Medicine), Senior Research Associate,
A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery,
Moscow, Russian Federation

Земсков В.М. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы клинической иммунологии КДЛ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шишкина Н.С. — младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Барсуков А.А. — к.м.н., старший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Демидова В.С. — д.б.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Алексеев А.А. — д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Zemskov V.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Clinical Immunology group, A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Shishkina N.S., Junior Research Associate, Clinical and Diagnostic Laboratory, A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Barsukov A.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Clinical and Diagnostic Laboratory, A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Demidova V.S., PhD, MD (Biology), Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Alekseev A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, A. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Поступила 19.08.2020
Принята к печати 07.09.2020

Received 19.08.2020
Accepted 07.09.2020