

УДК 616.248-07:616.61-092

DOI: 10.14427/jipai.2023.2.40

Уровень цистатина С при различных клинко-патогнетических вариантах бронхиальной астмы

В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, О.В. Галкина, В.И. Трофимов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Cystatin C levels in bronchial asthma variants

V.N. Mineev, T.S. Vasilieva, O.V. Galkina, V.I. Trofimov

I.P. Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Аннотация

Введение. Возможность развития хронической болезни почек (ХБП) при бронхиальной астме (БА) была показана ранее с помощью оценки скорости клубочковой фильтрации. Было показано, что цистатин С можно рассматривать как показатель скорости клубочковой фильтрации, однако результаты использования цистатина С в этом качестве при БА неоднозначны и требуют дальнейшего изучения и анализа.

Цель исследования – определить уровни цистатина С в сыворотке крови при различных клинко-патогнетических вариантах БА и сопоставить их с клинко-функциональными и лабораторными показателями, характеризующими БА и ХБП.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 52 больных бронхиальной астмой (с аллергическим вариантом бронхиальной астмы (АБА) – 30 больных, а в группу с неаллергическим вариантом заболевания (НАБА) входило 22 пациента). Расчёт скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) производился по формуле СКД-EPI. Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуно-турбидиметрии, использовали набор реагентов для определения специфических белков «Cystatin C FS» («Diasys», США).

Результаты. Выявлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови находился в пределах нормальных величин при обоих вариантах БА, а средние значения рСКФ были существенно ниже при НАБА варианте по сравнению с АБА. При НАБА была выявлена значимая обратная корреляционная связь между уровнями цистатина С и рСКФ. Корреляционный анализ позволил выявить обратную связь уровней цистатина С с рядом показателей функции внешнего дыхания, прежде всего, со скоростными показателями (МОС₅₀выд, МОС₇₅выд). Установлена разнонаправленная корреляционная связь уровня цистатина С с уровнем общего IgE: прямая – при АБА и обратная – при НАБА. Выявлена прямая корреляция между уровнем цистатина С и курсовой дозой парентерального глюкокортикоидного препарата.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что оценка уровня цистатина С как индикатора СКФ при бронхиальной астме целесообразна, по-видимому, только при неаллергическом варианте заболевания.

Summary

Introduction. The possibility of chronic kidney disease (CKD) development in asthma patients was previously shown using an assessment of the glomerular filtration rate. It has been demonstrated that cystatin C can be considered as an indicator of glomerular filtration rate, however, the results of using cystatin C as a predictor of possible CKD development in bronchial asthma are not clear and require further research. *The aim of the study* is to determine serum cystatin C levels in different variants of asthma and to compare them with clinical, functional, and laboratory parameters characterizing bronchial asthma and CKD.

Patients and methods. A total of 52 asthma patients were examined (30 patients with allergic variant of asthma, 22 patients with non-allergic variant). Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using CKD-EPI. The concentration of cystatin C in blood serum was determined by immunoturbidimetry, using a reagent kit for the determination of specific proteins "Cystatin C FS" (Diasys, USA).

Results. It was established that the serum cystatin C level was within normal values in both bronchial asthma variants, and the average eGFR values were significantly lower in nonallergic variant compared to allergic variant of asthma.

A significant inverse correlation between cystatin C and eGFR levels was revealed only in the nonallergic variant of asthma. Correlation analysis allowed to reveal inverse correlation of cystatin C levels and a number of indices of external respiratory function, first of all, with velocity indices (MEF₅₀, MEF₇₅). Multidirectional correlation of cystatin C level with the level of total IgE was established: direct correlation in allergic variant and inverse correlation in nonallergic variant of bronchial asthma. Besides, direct correlation between cystatin C level and a course dose of parenteral glucocorticoid medication was revealed.

Conclusion. The data obtained suggest that evaluation of cystatin C level as an indicator of GFR in bronchial asthma seems to be reasonable only in non-allergic variant of the asthma.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, цистатин С, плазма крови, общий IgE, хроническая болезнь почек.

Keywords

Bronchial asthma, cystatin C, blood plasma, total IgE, chronic kidney disease.

Введение

Ранее была показана возможность развития хронической болезни почек (ХБП) при бронхиальной астме (БА) с использованием оценки скорости клубочковой фильтрации [1]. Важно, что такая возможность реализуется различно в зависимости от клиничко-патогенетического варианта БА [2].

В последнее десятилетие показано, что цистатин С может рассматриваться как индикатор скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий [3]. Несмотря на перспективы широкого внедрения данного диагностического теста в практику современной отечественной медицины, результаты применения цистатина С в клинической практике неоднозначны и требуют дальнейших исследований.

Цистатин С может регулировать пролиферацию, дифференцировку Т-лимфоцитов, переключать Th2-цитокинный ответ на Th1-ответ [4].

Цель исследования – определить уровни цистатина С в сыворотке крови при различных клиничко-патогенетических вариантах БА и сопоставить их с клиничко-функциональными и лабораторными показателями, характеризующими БА и ХБП.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 52 больных БА (с аллергическим вариантом бронхиальной астмой – 30 больных, а в группу с неаллергическим вариантом заболевания входило 22 пациента).

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2020). Все обследованные больные БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Всем обследуемым проводили стандартное клиничко-лабораторное, аллергологическое тестирование и рентгенологическое обследование.

Определение уровней цистатина С в сыворотке крови проводили в лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Средний возраст больных БА составил: с АБА 57,9±2,3 лет, с НАБА – 61,1±2,4; p>0,05. Среди

обследованных в основном преобладали лица женского пола, что составило 87,3% от общего числа исследуемых. Длительность заболевания БА в среднем составляла 10,5 лет.

Распределение по степени тяжести течения больных БА составляло соответственно: лёгкое течение – 7 больных, средней степени тяжести – 39 больных, тяжёлое течение – 6 больных.

Для обследованных больных БА индекс Тифф-но составил: 64,1%, что в целом характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей.

Больные БА получали базисную терапию (комбинация будесонида и формотерола), часть пациентов получали кратковременную системную стероидную терапию.

Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula).

$$\text{СКФ} = a \times (\text{креатинин крови (мг/дл)} / b) \times c \times (0,993)^{\text{возраст}},$$

где:

- переменная a имеет следующие значения в зависимости от расы и пола:
 чернокожие: женщины=166; мужчины=164; белые/представители других рас: женщины=144; мужчины=141;
- переменная b имеет следующие значения в зависимости от расы и пола:
 женщины=0,7; мужчины=0,9;
- переменная c имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина:
 женщины: креатинин в крови ≤0,7 мг/дл =-0,329; креатинин в крови >0,7 мг/дл =-1,209; мужчины: креатинин в крови ≤0,7 мг/дл =-0,411; креатинин в крови >0,7 мг/дл =-1,209.

Определение уровня цистатина С в сыворотке крови производили иммунотурбидиметрическим методом, использовали набор реагентов для определения специфических белков «Cystatin C FS» («Diasys», Германия).

В лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова чувствительным уровнем цистатина С в сыворотке крови считали диапазон от 0,5 до 0,9 мг/л.

Результаты

В таблице 1 представлены данные исследования цистатина С в сыворотке крови и рСКФ при различных клиничко-патогенетических вариантах БА.

Как видно из таблицы 1, средний уровень цистатина С в сыворотке крови при обоих вариантах БА находится в пределах нормальных значений, хотя и на их верхней границе, несколько выше этот уровень при НАБА.

В этой же группе больных средние значения рСКФ при АБА находятся в пределах нормальных показателей, а при НАБА – значения рСКФ были значимо ниже по сравнению со значениями при аллергическом варианте заболевания и соответствовали 2 стадии ХБП.

Из таблицы 1 видно, что только при неаллергическом варианте выявлена значимая обратная корреляционная связь между уровнями цистатина С и рСКФ.

Добавим, что между уровнем цистатина С, полом ($r=0,013$; $p>0,05$, $n=52$) и возрастом ($r=0,235$; $p>0,05$, $n=52$) у больных БА нами не была выявлена корреляционная связь.

В таблице 2 приведены результаты корреляционного анализа связей между уровнями цистатина С и лабораторно-функциональными показателями у больных с различными клиничко-патогенетическими вариантами БА.

Отметим, что нами применён корреляционный анализ с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows (Statistical Package for the Social Science) (русифицированная версия 13.0) с расчётом коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена и Кендалла. В таблицу 2 внесены только достоверные значения соответствующих коэффициентов корреляции.

Как видно из таблицы 2, корреляционные связи уровня цистатина С с параметрами исследований при БА различны в зависимости от варианта заболевания.

Прежде всего, обращают на себя внимание определённые различия в корреляционных свя-

зях уровня цистатина С и показателей функции внешнего дыхания.

Так, при аллергическом варианте выявлены отрицательные корреляционные связи как с объёмным показателем (ФЖЕЛ), так и со скоростными показателями ($МОС50_{\text{выд}}$, $МОС75_{\text{выд}}$), а также с показателем средней объёмной скорости выдоха (СОС 25-75), который особенно важен для оценки состояния мелких бронхов.

В то же время при НАБА нами выявлены отрицательные корреляционные связи только со скоростным показателем ($МОС75$) и с показателями пиковой объёмной скорости вдоха (ПОСвд.) и бронхиального сопротивления (Raw), которые отражают в большей степени обструкцию крупных дыхательных путей [5].

Важно, что при АБА нами выявлена (таблица 2) прямая корреляция уровня цистатина С с курсовой дозой парентерального глюкокортикоидного препарата.

В работе [6] показано, что метилпреднизолон увеличивал концентрацию цистатина С в сыворотке крови после 1 недели терапии. Авторы [6] полагают, что глюкокортикоид-индуцированное повышение секреции цистатина С связано с увеличением скорости транскрипции, опосредованной промотором гена цистатина С.

В этой же работе [6] у пациентов с атопической БА были обнаружены существенно более высокие концентрации цистатина С по сравнению с контрольной группой.

Ещё в одной работе [7], в которой определяли уровень цистатина С при бронхиальной астме, выявлен его повышенный уровень по сравнению с аналогичным уровнем у здоровых лиц, причём главным образом у больных, имеющих активную симптоматику и у больных, получающих пероральные глюкокортикоиды. По мнению авторов [7], существует несколько объяснений фактов повышения уровня цистатина С у больных БА, имеющих на момент обследования активную симптоматику.

Таблица 1. Уровни цистатина С в сыворотке крови, рСКФ при различных клиничко-патогенетических вариантах бронхиальной астмы

Варианты бронхиальной астмы	Уровни цистатина С, мг/л	рСКФ, (мл/мин/1,73 м ²)	Коэффициент корреляции Пирсона
Аллергический (1)	0,89±0,06 n=30	86,3±2,3 n=31	r=0,034 n=30 p=0,857
Неаллергический (2)	0,96±0,05 n=22 p ₁₋₂ =0,466	74,0±3,4 n=24 p ₁₋₂ =0,005	r=-0,462 n=22 p=0,031

Во-первых, установлена корреляция уровня цистатина С и воспаления [7]. Важно при этом, что функциональная связь между цистатином С и биомаркерами воспаления заключается в том, что сам цистатин С может быть регулятором воспаления. Действительно, цистатин С, как известно, является мощным ингибитором цистеиновой протеазы, который может играть защитную роль при хронических воспалительных заболеваниях и, таким образом, при бронхиальной астме, характеризующейся хроническим воспалением бронхов, повышение уровня цистатина С может отражать этот воспалительный процесс, в формировании которого принимает участие дисбаланс протеолитической и антипротеолитической систем [8].

Именно подобный дисбаланс характеризует бронхиальную астму, а именно её атопический вариант, как патологию с дефектом негативного контроля.

Весьма интересной является прямая корреляционная связь (таблица 2) уровня цистатина С с уровнем общего IgE – активного участника аллергического воспаления, а также обратная связь этих параметров при НАБА.

Во-вторых, по мнению авторов [7], на уровень цистатина С может влиять уровень кортизола, который повышается при обострении БА, что было обсуждено нами выше.

Совсем недавно, в 2022 году, было опубликовано исследование [9], в котором предлагалось использовать соотношение сывороточных

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связей между уровнями цистатина С и лабораторно-функциональными показателями у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы

Показатели	Коэффициенты корреляции	
	АБА	НАБА
Постбронходилатационная максимальная объёмная скорость выдоха МОС50 (л/с)	$\tau = -0,266^*$ n=29 p=0,044	–
Постбронходилатационная максимальная объёмная скорость выдоха МОС75 (л/с)	$\tau = -0,270^*$ n=29 p=0,042	–
Предбронходилатационная форсированная жизненная ёмкость лёгких ФЖЕЛ % должных величин	$\rho = -0,390^*$ n=29 p=0,037	–
Постбронходилатационная максимальная объёмная скорость выдоха МОС75 % от должных величин	–	$r = -0,484^*$ n=20 p=0,031
Постбронходилатационная пиковая объёмная скорость выдоха ПОС (л/с)	–	$\rho = 0,425^*$ n=22 p=0,049
Предбронходилатационное сопротивление дыхательных путей Raw (см вод. ст. × с/л)	–	$r = -0,500^*$ n=16 p=0,048
Предбронходилатационное сопротивление дыхательных путей вдоха Raw (см вод. ст. × с/л)	–	$r = -0,707^{**}$ n=16 p=0,002
Предбронходилатационное сопротивление дыхательных путей выдоха Raw (см вод. ст. × с/л)	–	$r = -0,503^*$ n=16 p=0,047
Постбронходилатационная средняя объёмная скорость выдоха СОС25-75 (л/с)	$\tau = -0,264^*$ n=29 p=0,046	–
Курсовая доза парентерального (внутривенного) глюкокортикоида	$\rho = 0,745^*$ n=9 p=0,021	–
Концентрация общего IgE (МЕ/мл)	$\rho = 0,642^*$ n=11 p=0,033	$r = -0,842^{**}$ n=8 p=0,009
Липопротеины высокой плотности, ЛПВП (ммоль/л)	$r = 0,611^*$ n=12 p=0,035	–
Липопротеины очень низкой плотности, ЛПОНП (ммоль/л)	$\tau = -0,473^*$ n=12 p=0,033	–
Триглицериды (ммоль/л)	$\rho = -0,641^*$ n=12 p=0,025	–

Примечание: в таблице 2 приведены только показатели, имеющие достоверные значения; * – достоверные значения коэффициента корреляции ($p < 0,05$), ** – ($p < 0,01$); коэффициенты корреляции: r – Пирсона; τ – Кендалла; ρ – Спирмена.

уровней креатинина и цистатина С для прогнозирования клинических исходов (суммарных смертельных исходов и сердечно-сосудистых событий) у взрослых лиц с «недиализной» ХБП. При этом более высокое значение этого индекса соответствует меньшему риску развития этих клинических исходов.

Нами рассчитан и сравнен индекс сывороточных уровней креатинина и цистатина С (Cr/CysC) при обоих вариантах бронхиальной астмы. При аллергическом варианте значения индекса Cr/CysC составили $0,59 \pm 0,36$, $n=30$; при неаллергическом варианте – $0,26 \pm 0,18$, $n=22$, $p>0,05$. Несмотря на то, что статистических различий между значениями индекса Cr/CysC при обоих вариантах БА не выявлено, значения этого индекса при неаллергическом варианте ниже в 2,22 раза.

Как известно, «часто неблагоприятный прогноз» является одним из основных дифференциально-диагностических признаков атопического и инфекционно-зависимого (неаллергического) вариантов бронхиальной астмы [8].

Ещё большее различие в значениях индекса Cr/CysC, хотя статистически незначимое, выявлено при сравнении этого показателя при аллергическом варианте заболевания и так называемом варианте аспириновой астмы, а именно – в 8,4 раза: при аллергическом варианте значения индекса Cr/CysC составили $0,59 \pm 0,36$, $n=30$; при варианте аспириновой астмы – $0,07 \pm 0,006$, $n=8$, $p>0,05$.

Уместно вспомнить, что аспириновая астма является одним из самых тяжёлых по течению и прогнозу вариантов бронхиальной астмы.

При анализе таблицы 2 обращают на себя внимание корреляционные связи уровня цистатина С с некоторыми показателями липидограммы, причём значимые корреляции найдены только при АБА.

Так, найдены прямые корреляции уровня цистатина С с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и, наоборот, обратные – с уровнями липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов.

С другой стороны, согласно данным литературы [10], повышение концентрации цистатина С связано с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и может служить маркером хронического поражения почек и сердечно-сосудистого риска.

Эти данные весьма интересны как с точки зрения наших представлений о так называемом аллергологическом континууме [11], включаю-

щем динамику развития бронхиальной астмы от атопических механизмов вплоть до этапа присоединения атеросклероза [12], так и представлений нефрологов о кардио-ренальном континууме [13]. В целом совокупная картина патогенетических событий создаёт так называемый «древовидный» континуум [14].

Выскажем сдержанное предположение, что оба эти заболевания – аллергическая (атопическая) БА и атеросклероз, могут в известной мере рассматриваться как альтернативные. Сходная ситуация, но значительно более обоснованная, имеет место при сопоставлении аллергической (атопической) БА и сахарного диабета, тесно сцепленного, кстати, с атеросклерозом [15].

Заключение

В заключении можно сделать несколько выводов. Во-первых, выявлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови находился в пределах нормальных величин при обоих вариантах бронхиальной астмы, а средние значения рСКФ были существенно ниже при НАБА по сравнению с АБА.

Во-вторых, только при НАБА выявлена значимая обратная корреляционная связь между уровнями цистатина С и рСКФ.

В-третьих, корреляционный анализ позволил выявить обратную связь уровней цистатина С с рядом показателей функции внешнего дыхания, прежде всего, со скоростными показателями (МОС₅₀^{выд}, МОС₇₅^{выд}).

В-четвёртых, установлена разнонаправленная корреляционная связь уровня цистатина С с уровнем общего IgE: прямая при АБА и обратная при НАБА.

Кроме этого, выявлена прямая корреляция между уровнем цистатина С и курсовой дозой перитерального глюкокортикоидного препарата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что оценка уровня цистатина С как индикатора СКФ при БА целесообразна, по-видимому, только при неаллергическом варианте заболевания. Несомненно, требуются дальнейшие исследования уровня цистатина С при БА, включающие его оценку с точки зрения влияния на этот уровень, прежде всего, целого ряда сопутствующих заболеваний с вариантами течения и особенностей их лекарственной терапии.

Не менее интересными и важными могут быть исследования при БА и роли цистатина С, как маркера и регулятора системного воспаления [4].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология*. 2015;19(2):27-32. doi.org/10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
2. Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015;25(5):593-599. doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
3. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012;16(1):22-39. doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-22-39
4. Zi M., Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196:80-90. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.006
5. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;(6):11-24. doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
6. Cimerman N., Brguljan P.M., Krašovec M. et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2):83-95. doi: 10.1016/s0009-8981(00)00298-9
7. Shigemura M., Konno S., Nasuhara Y. et al. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8):1367-1371. PMID: 23035264.
8. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. Частная аллергология. Т.2. Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб: «Нордмед-Издат», 2001, 464 с.
9. Hyun Y.Y., Lee K.B., Kim H. et al. Serum creatinine to cystatin C ratio and clinical outcomes in adults with non-dialysis chronic kidney disease. *Front Nutr*. 2022 Sep 26; 9:996674. doi: 10.3389/fnut.2022.996674
10. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;10:65-72.
11. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Рабик Ю.Д. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергологического континуума. *Медицинский академический журнал*. 2006;6(2):94-101.
12. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И. и др. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб.: Изд-во «ВВМ», 2014, 182 с.
13. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15
14. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине. *Медицинский академический журнал* 2016;16(3):19-28. doi: 10.17816/МАJ16319-28
15. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2005;(3):68-85.

Сведения об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, заместитель директора по научной работе НИИ ревматологии и аллергологии. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137.

Васильева Татьяна Сергеевна – к.м.н., врач общей практики, Городская поликлиника № 34. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, 15. E-mail: tosa14@gambler.ru. ORCID: 0000-0001-8765-1583.

Галкина Ольга Владимировна – к.б.н., зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, корп. 54. E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392.

Трофимов Василий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, директор НИИ ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. E-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960.

Поступила 14.03.2023.