

Оптическая плотность кости как прогностический фактор риска развития медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти у пациентов с костными метастазами

Н.Г. Виноградова^{1,2}, Л.В. Соломатина³, М.П. Харитонов¹, К.В. Львов², Д.Ю. Борзунов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия

²Муниципальное автономное учреждение "Центральная городская клиническая больница № 23", г. Екатеринбург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Optical bone density as a prognostic risk factor for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases

N.G. Vinogradova^{1,2}, L.V. Solomatina³, M.P. Kharitonova¹, K.V. L'vov², D.Yu. Borzunov^{1,2}

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

²Central City Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Введение. Медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти – осложнение, связанное с приемом остеомодифицирующих агентов (бисфосфонаты, деносумаб). В настоящее время частота МОНЧ, по данным различных авторов, может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек. В литературе описаны основные факторы патогенеза заболевания. Остаются не до конца изученными прогностические признаки развития, которые позволили бы проводить своевременную диагностику и профилактику возникновения заболевания. **Материалы и методы.** Ретроспективный анализ был основан на результатах исследования 52 пациентов с МОНЧ, которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии центральной городской больницы № 23 г. Екатеринбурга в период с января 2015 года по декабрь 2019 года включительно. Для визуализации, количественной и качественной оценки костной ткани челюстей использовали мультиспиральную компьютерную томографию. Оптическую плотность губчатого вещества определяли в единицах Хаунсфилда (HU) на противоположной поражению стороне. **Результаты.** При анализе результатов оптической плотности тип кости D1 не был выявлен ни у одного пациента. Тип D2 мы наблюдали при анализе КТ в 5 случаях в центральном отделе нижней челюсти (9,61 %), в 9 случаях в центральном отделе верхней челюсти (17,3 %), а также в области угла нижней челюсти на 6 КТ-граммах (11,53 %). Преобладали типы кости D3 и D4, реже встречался тип кости D5. Оптическая плотность исследуемых структур определялась в диапазоне от 229,8 ± 56,6 до 534,8 ± 155,4 HU. Таким образом, пациенты, получающие терапию остеомодифицирующими агентами, с типом кости D3, D4, D5 более подвержены риску возникновения МОНЧ, чем пациенты с типом кости D1 и D2. **Заключение.** Целесообразно в протоколы обследования таких пациентов вносить обязательное выполнение МСКТ с классификацией типа кости по Misch и определением оптической плотности костной ткани. **Ключевые слова:** остеонекроз челюсти, остеомодифицирующие агенты, оптическая плотность

Introduction Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a complication associated with the intake of osteomodifying agents (bisphosphonates, denosumab). At present, its frequency, according to various authors, may reach from one to 10 cases per 100 subjects. The literature describes the main factors in the pathogenesis of the disease. The prognostic signs of its development, which would allow timely diagnosis and prevention of the disease, remain not fully understood. **Materials and methods** The retrospective analysis was based on the results of a study of 52 patients with MRONJ who were treated at the Department for Maxillofacial Surgery at the Central City Hospital No. 23 in Yekaterinburg from January 2015 to December 2019. Multispiral computed tomography was used for visualization, quantitative and qualitative assessment of the jaw bone tissue. The optical density of the spongy substance was determined in Hounsfield units (HU) on the side opposite to the lesion. **Results** The analysis of the results of optical density showed that D1 bone type was not detected in any patient. We observed type D2 using CT in 5 cases in the central part of the lower jaw (9.61 %), in 9 cases in the central part of the upper jaw (17.3 %), as well as in the area of the angle of the lower jaw on 6 CT-scans (11.53 %). D3 and D4 bone types prevailed, D5 bone type was less common. The optical density of the structures under study was in the range from 229.8 ± 56.6 to 534.8 ± 155.4 HU. Thus, patients receiving osteomodifying therapy with bone types D3, D4, D5 are more at risk of developing MRONJ than patients with bone types D1 and D2. **Conclusion** It is advisable to include a mandatory MSCT with classification of bone types according to Misch and determine optical density of bone tissue in the examination protocols of such patients.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, osteomodifying agents, optical density

ВЕДЕНИЕ

Медикаментозно ассоциированный остеонекроз челюсти (МОНЧ) – осложнение, связанное с приемом остеомодифицирующих агентов (ОМА) – бисфосфонатов, деносумаба [1, 2]. Основным механизмом действия этих препаратов заключается в ингибировании функционирования остеокластов, тем самым блокируется патологическое ремоделирование кости и снижается риск развития костных метастазов при злокачественных новообразованиях, остеобластокластоме, миелом-

ной болезни [3–6]. В настоящее время частота МОНЧ, по данным различных авторов, может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек [4, 6]. Существуют некоторые физиологические особенности в строении челюстных костей, которые позволяют предположить причину и локализацию МОНЧ именно в этом отделе скелета. Среди всех костей челюсть является наиболее незащищенной с точки зрения бактериальной инфекции, так как слизистая, покрывающая кость, очень тонкая и чувстви-

Оптическая плотность кости как прогностический фактор риска развития медикаментозно ассоциированного остеонекроза челюсти у пациентов с костными метастазами / Н.Г. Виноградова, Л.В. Соломатина, М.П. Харитонов, К.В. Львов, Д.Ю. Борзунов // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 4. С. 539–543. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-4-539-543

Vinogradova N.G., Solomatina L.V., Kharitonova M.P., L'vov K.V., Borzunov D.Yu. Optical bone density as a prognostic risk factor for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Genij Ortopedii*, 2020, vol. 26, no 4, pp. 539–543. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-4-539-543

тельная. Как известно, пусковым фактором в развитии остеонекроза является удаление зуба либо пролежень на слизистой оболочке альвеолярного отростка челюсти от излишнего давления протеза на протезное ложе [7–9].

Эта патология имеет специфический клинко-рентгенологический симптомокомплекс: первично-хроническое течение, выраженный болевой синдром до появления первых объективных проявлений поражения челюсти, отсутствие классических признаков секвестрации костной ткани при использовании лучевых методов обследования. В литературе описаны основные факторы патогенеза заболевания – нарушение ремоделирования, ангиоангиогенные эффекты препара-

тов, местное токсическое действие на мягкие ткани, а также общие неспецифические факторы (прием цитостатиков, сопутствующая патология и др.) [10, 11].

Вместе с тем, несмотря на многолетнее изучение патогенеза МОНЧ, остаются не до конца изученными прогностические признаки развития заболевания, которые позволили бы проводить своевременную диагностику и профилактику его возникновения.

Цель – выявить прогностические критерии риска развития МОНЧ, основанные на объективной оценке качества кости, путем определения ее оптической плотности при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ был основан на результатах исследования 52 пациентов с МОНЧ, которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии центральной городской больницы № 23 г. Екатеринбург в период с января 2015 года по декабрь 2019 года включительно. В исследование были включены пациенты со злокачественными новообразованиями (ЗНО) разной локализации и установленными метастазами в костях (табл. 1). Из них 28 мужчин (53,85 %) и 24 женщины (46,15 %). Средний возраст составлял $66,8 \pm 10,03$ года. Средний срок лечения ОМА – $3,4 \pm 1,9$ года.

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации первичного очага с установленными метастазами в костях

Локализация первичного очага и установленные метастазы в костях	Количество пациентов	
	абс.	%
ЗНО предстательной железы	19	36,53
ЗНО молочной железы	12	23,08
ЗНО легкого	10	19,23
ЗНО матки	4	7,69
ЗНО почки	2	3,85
ЗНО кишечника	1	1,92
Лимфома	2	3,85
Миеломная болезнь	2	3,85
Всего	52	100

Все пациенты получали химиотерапию ОМА препаратами согласно Клиническим рекомендациям в специализированных стационарах [12].

Клиническая картина у всех пациентов схожа – жалобы на интенсивные боли, иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого

синдрома по шкале ВАШ 5,5–7 баллов. При объективном обследовании лицо симметрично, либо определялся незначительный отек на стороне поражения, кожа физиологической окраски. Открывание рта в полном объеме или незначительно ограничено. При осмотре полости рта выявлены свищевые ходы с гнойным отделяемым либо дефект слизистой оболочки различного диаметра на альвеолярном отростке челюсти, в дефекте – кость серого цвета с гнилостным запахом (рис. 1).

Диагноз «Медикаментозно ассоциированный остеонекроз» устанавливался согласно следующим критериям:

- наличие обнаженной кости в полости рта в течение 8 недель и более;

- лечение ОМА в настоящее время или в прошлом;

- отсутствие в анамнезе лучевой терапии [13].

Для определения стадии остеонекроза мы использовали классификацию, предложенную отечественными исследователями [14]. Согласно этой классификации, в зависимости от распространенности процесса, выделяют три стадии заболевания:

- 1 стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 1 лунки.

- 2 стадия – участок обнаженной костной ткани в пределах 2 и более лунок в пределах одного квадранта (квадрант – сегмент зубного ряда от центрального резца до последнего моляра) или 1–2 зуба в пределах двух квадрантов.

- 3 стадия – участок обнаженной костной ткани, включающий три или четыре квадранта, или наличие патологического перелома челюсти или вовлечение в процесс нижнечелюстного канала, ветви нижней челюсти, верхнечелюстного синуса или дна полости носа.



Рис. 1. Фото полости рта: а – участки оголенной кости в полости рта; б – свищевые ходы на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти

Мы наблюдали остеонекроз 1 стадии в 23,1 % случаев ($n = 12$), заболевание было выявлено во 2 стадии в 57,7 % ($n = 30$), остеонекроз 3 стадии был выявлен в 19,2 % ($n = 10$).

Для визуализации, количественной и качественной оценки костной ткани челюстей использовали мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ). Исследование проводили на мультиспиральном компьютерном томографе «Toshiba Aquilion RXL» (Toshiba Medical Systems Corporation, Отавара, Япония) в отделении лучевой диагностики ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга. Номинал мощности рентгеновского излучения на выходе – 60 кВт, толщина среза 1,0 мм, скорость сканирования 0,5 с на один оборот. Оптическую плотность губчатого вещества

определяли в единицах Хаунсфилда (HU) на противоположной поражению стороне: на нижней челюсти – ментальный отдел, угол, ветвь, на верхней челюсти – в центральном отделе и в области бугра. Для определения типа кости использовали классификацию по Misch [15].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26. Определяли среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение (σ). Для проверки нормальности распределения использовали критерий нормальности Колмогорова-Смирнова, для сравнения групп использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя результаты компьютерных томограмм мы визуализировали отсутствие четкой демаркационной линии на границе здоровой кости и вовлеченной в процесс при 1 и 2 стадиях, наличие периостальной реакции в 3 стадии заболевания (рис. 2), что соответствует данным, изложенным в отечественной и зарубежной литературе [16–18].

При анализе результатов определения оптической плотности тип кости D1 (> 1250 HU) не был выявлен ни у одного пациента. Тип D2 мы наблюдали при анализе КТ в пяти случаях в центральном отделе нижней челюсти, в девяти случаях – в центральном отделе

верхней челюсти, а также на шести КТ-граммах в области угла нижней челюсти. Преобладали типы кости D3 и D4, реже встречался тип кости D5 (табл. 2).

Показатели оптической плотности зависели от типа кости по классификации Misch (табл. 3).

Также нами было установлено, что имеются внутригрупповые различия плотности в зависимости от исследуемого отдела. Так, при типе кости D3 в центральном отделе нижней челюсти средний показатель был равен $571,25 \pm 90,64$ HU, а в области угла нижней челюсти $509,94 \pm 118,6$ HU (табл. 4).

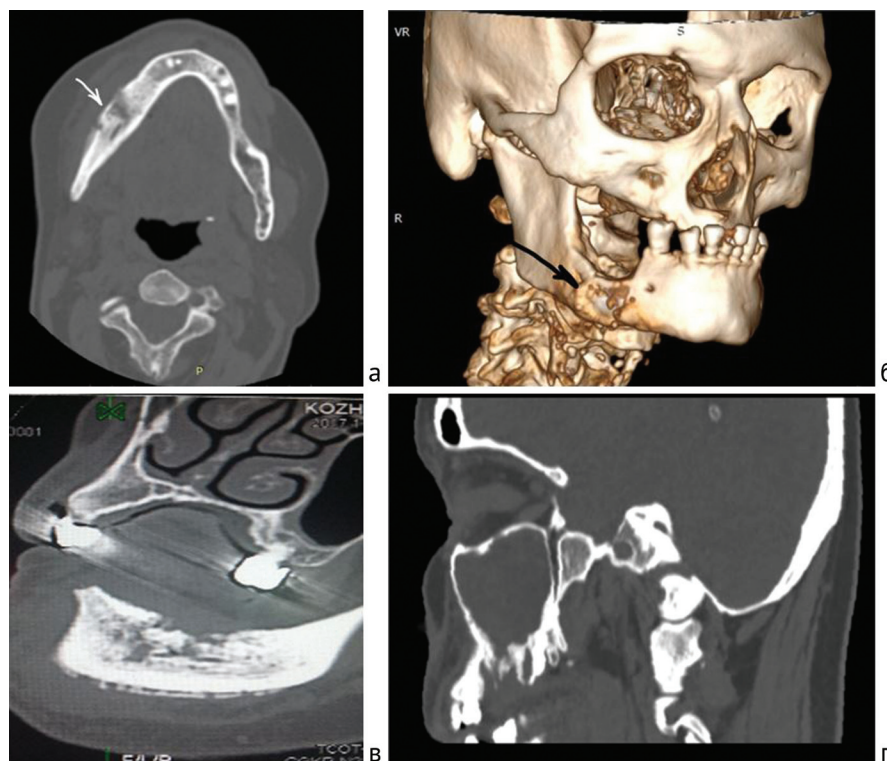


Рис. 2.: а – аксиальный срез МСКТ (костное окно) нижней челюсти при МОНЧ; б – 3D-реконструкция при МОНЧ; в – сагиттальный срез МСКТ нижней челюсти при МОНЧ; г – сагиттальный срез МСКТ (костное окно) при МОНЧ верхней челюсти

Таблица 2

Результаты измерения оптической плотности

Тип кости	Количество пациентов									
	нижняя челюсть						верхняя челюсть			
	центральный отдел		угол		ветвь		центральный отдел		бугор	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
D2 (850–1250 HU)	5	9,6	6	11,5			9	17,3		
D3 (350–850 HU)	26	50,0	15	28,8	22	42,3	15	28,8	15	28,8
D4 (150–350 HU)	10	19,2	16	30,8	16	30,8	14	26,9	25	48,1
D5 (< 150 HU)	11	21,2	15	28,8	14	26,9	14	26,9	12	23,1
Всего	52	100	52	100	52	100	52	100	52	100

Таблица 3

Средние показатели оптической плотности в зависимости от типа кости по Misch

Тип кости	Средняя плотность (НУ)	
	Me	M ± σ
D2 (850–1250 НУ)	866,35	894,98 ± 83,23
D3 (350–850 НУ)	559,03	534,77 ± 155,38
D4 (150–350 НУ)	218,07	229,80 ± 56,62
D5 (< 150 НУ)	101,4	96,18 ± 38,6

Примечание: Me – медиана, M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Все группы статистически значимо отличаются друг от друга по критерию Крускала-Уоллиса (p < 0,05).

Таблица 4

Средние показатели оптической плотности по исследуемым отделам

Тип кости	Плотность кости (НУ), M ± σ				
	Нижняя челюсть			Верхняя челюсть	
	центральный отдел	угол	ветвь	центральный отдел	бугор
D2	1001,9 ± 87,75	903,09 ± 69,56		848,97 ± 20,08	
D3	571,25 ± 90,64	509,94 ± 118,6	579,48 ± 168,71	536,57 ± 214,93	427,124 ± 124,06
D4	243,59 ± 67,39	201,18 ± 58,05	232,54 ± 60,28	268,99 ± 48,21	206,28 ± 46,01
D5	112,98 ± 62,32	102,16 ± 40,68	81,63 ± 35,96	142,21 ± 5,18	70,9 ± 34,19

Примечание: M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучению проблемы МОНЧ посвящено достаточно много работ, в литературе подробно описаны рентгенологические признаки, характерные именно для этого заболевания, в том числе и по стадиям заболевания [8, 19, 20]. Однако в литературных источниках встречаются единичные исследования, посвященные выявлению прогностических критериев, основанных на объективных показателях. Мы предполагаем, что качество кости, особенности архитектоники костной ткани играют роль в особенностях развития и исходах заболевания. Как известно, тип кости D1 по Misch – это компактная и плотная костная ткань, соответствующая кортикальному слою. При типе кости D2 имеется определенный полиморфизм визуализируемой структуры: кортикальный слой костной ткани имеет различную оптическую плотность (от плотной до очень пористой), а внутри представлен грубой трабекулярной костной тканью. Для типа кости D3 характерно наличие более тонкой пористой кортикальной костной ткани и тонкой трабе-

кулярной. При плотности D4 практически нет кортикальной костной ткани – почти весь объем кости представлен тонкой трабекулярной костной тканью. Очень мягкая кость с незавершенной минерализацией может быть классифицирована как D5, эта категория обычно соответствует незрелой кости [15]. Анализ данных по исследованию оптической плотности кости позволил установить, что основной пул пациентов с МОНЧ имел структуру архитектоники костной ткани, соответствующей 3 и 4 типу по классификации Misch. Кости были практически лишены компактного слоя, губчатое вещество было представлено тонким слоем трабекулярной костной ткани. Оптическая плотность исследуемых структур определялась в диапазоне от 229,8 ± 56,6 до 534,8 ± 155,4 НУ. Таким образом, выявленные количественные показатели костной ткани челюстей и классифицированные по типам могут расцениваться как объективный прогностический критерий для оценки вероятности развития МОНЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты, получающие терапию остеомодифицирующими агентами, с типами кости D3, D4, D5 более подвержены риску возникновения МОНЧ, чем пациенты с типами кости D1 и D2. Считаем целесообразным внесение в протоколы

обследования этой группы пациентов обязательное выполнение МСКТ с определением оптической плотности костной ткани и стратификацией типа кости по Misch, а также осуществление диспансерного наблюдения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР № АААА-А18-118020590108-7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевцова В.В. Осложнения и побочные эффекты лечения бисфосфонатами с точки зрения доказательной медицины // Охрана материнства и детства. 2018. № 1 (31). С. 60-63.
2. Shibahara T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone // Tohoku J. Exp. Med. 2019. Vol. 247, No 2. P. 75-86. DOI: 10.1620/tjem.247.75
3. Журавлева М.В., Журавлев Л.В., Фирсова И.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья) // Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 5. С. 88-92.
4. Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Подольский В.В. Бисфосфонатный остеонекроз, осложненный патологическим переломом нижней челюсти // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2018. № 3 (59). С. 43-45.
5. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) - a Guide to Research / Fleisher K., Kontio R., Otto S. eds. AOCMF Publ. 2016. 64 p.
6. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw – epidemiological, clinical and histopathological aspects / H.C. Măneă, H.C. Urechescu, N.C. Balica, M.O. Pricop, F. Baderca, M. Poenaru, I.D. Horhat, E.M. Jifcu, R.M. Cloșca, C.A. Sarău // Rom. J. Morphol. Embryol. 2018. Vol. 59, No 3. P. 825-831.

7. Определение гистологической картины костной ткани челюстей у больных с бисфосфонатным остеонекрозом с точки зрения прогнозирования исходов заболевания / Е.М. Спёвак, Д.Ю. Христофорандо, К.С. Гандылян, Е.М. Шарипов // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 3. С. 429-431.
8. Muthukrishnan A., Bijai Kumar L., Ramalingam G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a dentist's nightmare // BMJ Case Rep. 2016. Vol. 2016. P. bcr2016214626. DOI: 10.1136/bcr-2016-214626
9. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw / P. Poxleitner, M. Engelhardt, R. Schmelzeisen, P. Voss // Dtsch. Arztebl. Int. 2017. Vol. 114, No 5. P. 63-69. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063
10. Resolution of a case of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction / R. Bujaldón-Rodríguez, G. Gómez-Moreno, I.O. Leizaola-Cardesa, A. Aguilar-Salvatierra // American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019. Vol. 23, No 6. P. 2314-2317. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17370
11. Aghaloo T., Hazboun R., Tetradis S. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. 2015. Vol. 27, No 4. P. 489-496. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.001
12. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей / Б.Я. Алексеев, А.М. Гарин, В.А. Горбунова, Э.Р. Мусаев, Л.В. Манзюк, М.Б. Стенина, Т.Ю. Семиглазова, Н.Н. Семенов, А.В. Снеговой; Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России. М., 2014. 6 с.
13. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates / E.B. Bermúdez-Bejarano, M.Á. Serrera-Figallo, A. Gutiérrez-Corrales, M.M. Romero-Ruiz, R. Castillo-de-Oyagüe, J.L. Gutiérrez-Pérez, G. Machuca-Portillo, D. Torres-Lagares // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2017. Vol. 22, No 1. P. e43-e57. DOI: 10.4317/medoral.21477
14. Заславская Н.А., Дробышев А.Ю., Волков А.Г. Опыт лечения остеонекрозов челюстей у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, «Деносумаб») // Cathedra-кафедра. Стоматологическое образование. 2014. № 47. С. 32-37.
15. Misch C.E. Dental Implant Prosthetics // Mosby. 2nd Ed. 2014. 1008 p.
16. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2016. № 3. С. 17-27.
17. Сравнительный анализ эффективности визуальных методов диагностики у пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей / А.А. Слетов, А.В. Жидовинов, Р.А. Можейко, М.В. Локтионова, Т.М. Супьянов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 1 (61). С. 78-82.
18. CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw / A. Baba, T.K. Goto, H. Ojiri, M. Takagiwa, C. Hiraga, M. Okamura, S. Hasegawa, Y. Okuyama, N. Ogino, H. Yamauchi, Y. Kobashi, S. Yamazoe, Y. Munetomo, T. Nomura // Dentomaxillofac. Radiol. 2018. Vol. 47, No 4. P. 20170323. DOI: 10.1259/dmfr.20170323
19. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer / M. Schiodt, S. Vadhan-Raj, M.S. Chambers, O. Nicolatou-Galitis, C. Politis, R. Coropciuc, S. Fedele, D. Jandial, J. Zhang, H. Ma, D.P. Saunders // Support. Care Cancer. 2018. Vol. 26, No 6. P. 1905-1915. DOI: 10.1007/s00520-017-4003-2
20. Shibahara T. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (2), Overview of the position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw and the current status of the MRONJ in Japan // Jpn. Dent. Sci. Rev. 2019. Vol. 55, No 1. P. 71-75. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.11.003

Рукопись поступила 23.03.2020

Сведения об авторах:

1. Виноградова Наталья Геннадьевна, к. м. н.,
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия,
МАУ «Центральная городская клиническая больница № 23»,
г. Екатеринбург, Россия
2. Соломатина Лилия Владимировна, к. м. н.,
ФГБУН ИИФ УРО РАН, г. Екатеринбург, Россия
3. Харитоновна Марина Павловна, д. м. н.,
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия
4. Львов Константин Владиславович,
МАУ «ЦГКБ № 23», г. Екатеринбург, Россия
5. Борзунов Дмитрий Юрьевич, д. м. н.,
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия,
МАУ "ЦГКБ № 23", г. Екатеринбург, Россия,
Email: borzunov@bk.ru

Information about the authors:

1. Natalya G. Vinogradova, M.D., Ph.D.,
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation,
Central City Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation
2. Liliya V. Solomatina, M.D., Ph.D.,
Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the
RAS, Ekaterinburg, Russian Federation
3. Marina P. Kharitonova, M.D., Ph.D.,
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation,
Central City Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation
4. Konstantin V. L'vov, M.D.,
Central City Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation
5. Dmitry Yu. Borzunov, M.D., Ph.D.,
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation,
Central City Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation,
Email: borzunov@bk.ru