

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫХ ВАСКУЛИТОВ: 7-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В ГБУЗ НСО «ГОСУДАРСТВЕННАЯ НОВОСИБИРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Любовь Михайловна КУДЕЛЯ^{1,2}, Яна Леонидовна МАНАКОВА^{1,2},
Екатерина Сергеевна ХУСАИНОВА², Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН^{1,2},
Антон Вадимович КУТЕПОВ^{1,2}, Алена Михайловна ГОРБОВСКАЯ²,
Александр Владимирович КОРОБЕЙНИКОВ², Лариса Александровна БОГОДЕРОВА²,
Ирина Александровна ЗУБРИЦКАЯ², Виталий Фанурович ХУСАИНОВ^{1,2},
Константин Игоревич ЩЕРБИНА²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – изучить нозологическую структуру, особенности поражения почек, легких, летальные исходы у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре. **Материал и методы.** Проведен отбор и последующий ретроспективный анализ историй болезни 38 стационарных больных, наблюдавшихся в нефрологическом, ревматологическом, пульмонологическом и хирургическом торакальном отделениях за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. По данным клинко-лабораторного обследования у пациентов оценивали основные клинические симптомы заболевания, варианты рентгенологической картины, причины летального исхода. **Результаты и их обсуждение.** Наиболее часто был установлен диагноз «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» (ЭГПА) – 16 случаев; у 11 пациентов диагностирован микроскопический полиангиит, у 9 – гранулематоз с полиангиитом. В двух случаях был установлен диагноз АНЦА-ассоциированный васкулит без уточнения нозологической формы. Наиболее часто встречающимися симптомами у пациентов с АНЦА-васкулитами являлись лихорадка, прогрессирующая одышка, слабость, арталгии, эозинофилия, наблюдавшаяся в основном у пациентов с ЭГПА. Из 38 проанализированных случаев мужчин было 6, женщин – 32. Средний возраст пациентов составил $50,72 \pm 12,6$ года. Зарегистрировано пять летальных исходов и в двух случаях уточнить исход не удалось. Все смерти произошли в течение первого года от начала заболевания от инфекционных осложнений либо тяжелых проявлений основного заболевания.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, интерстициальное поражение легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Хусаинова Е.С., e-mail: Ekhus88@yandex.ru

Для цитирования: Куделя Л.М., Манакова Я.Л., Хусаинова Е.С., Дробязгин Е.А., Кутепов А.В., Горбовская А.М., Коробейников А.В., Богодерова Л.А., Зубрицкая И.А., Хусаинов В.Ф., Щербина К.И. Клинико-рентгенологическая характеристика АНЦА-ассоциированных васкулитов: 7-летний опыт диагностики и лечения в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (1): 138–143. doi 10.15372/SSMJ20200119

Поступила в редакцию 06.11.2019

CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: 7 YEARS OF EXPERIENCE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Lyubov' Mikhaylovna KUDEL'YA^{1,2}, Yana Leonidovna MANAKOVA^{1,2},
Ekaterina Sergeevna KHUSAINOVA², Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2},
Anton Vadimovich KUTEPOV^{1,2}, Alena Mikhaylovna GORBOVSKAYA²,
Aleksandr Vladimirovich KOROBENNIKOV², Larisa Aleksandrovna BOGODEROVA²,
Irina Aleksandrovna ZUBRITSKAYA², Vitaliy Fanurovich KHUSAINOV^{1,2},
Konstantin Igorevich SHCHERBINA²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130

The aim of the research is to study nosological structure, features of kidney, lung damage, deaths in patients with ANCA – associated vasculitis underwent medical treatment in a multidisciplinary hospital. **Material and methods.** Selection and subsequent retrospective analysis of the medical histories of 38 inpatient patients observed in nephrological, rheumatological, pulmonological and surgical thoracic departments for the period from January 2012 to December 2018 were carried out. The disease main clinical symptoms, variants of the X-ray picture, and causes of death were assessed in the patients according to the clinical and laboratory examination. **Results and discussion.** The most common diagnosis was eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) – 16 cases; microscopic polyangiitis was diagnosed in 11 patients, granulomatosis with polyangiitis – in 9 persons. In 2 cases, ANCA-associated vasculitis was diagnosed without specifying the nosological form. The most common symptoms in patients with ANCA-vasculitis were fever, progressive shortness of breath, weakness, arthralgia, eosinophilia, which occurred mainly in patients with EGPA. Among analyzed 38 cases, there were 6 men and 32 women. The average age of patients was 50.72 ± 12.6 years. There were 5 deaths and, in 2 cases, the outcome could not be clarified. All deaths occurred during the first year from the disease onset caused by infectious complications or severe manifestations of the main disease.

Key words. ANCA-associated vasculites, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, interstitial lung lesions.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Khusainova E.S., e-mail: ekhus88@yandex.ru

Citation: Kudelya L.M., Manakova Ya.L., Khusainova E.S., Drobyazgin E.A., Kutepov A.V., Gorbovskaya A.M., Korobeynikov A.V., Bogoderova L.A., Zubritskaya I.A., Khusainov V.F., Shcherbina K.I. Clinical and radiological characteristics of ANCA-associated vasculitis-7 years of experience in diagnosis and treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (1): 138–143. [In Russian]. doi 10.15372/SSMJ20200119

Received 06.11.2019

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) – заболевания, характеризующиеся хроническим малоиммунным (пауци-иммунным) воспалением стенки мелких сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody) [1, 10]. За последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению распространенности АНЦА-СВ. Их клинико-морфологическими вариантами являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА),

микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит.

Поражение легких является одним из клинических признаков васкулитов. В случае гранулематоза с полиангиитом поражение легких присутствует у 85–90 % больных [4, 10]. При микроскопическом полиангиите поражение легких встречается реже, в 25–55 % случаев [7, 15], однако стоит отметить, что вовлечение легких в патологический процесс связано с большей частотой неблагоприятного исхода [6, 8, 14]. В от-

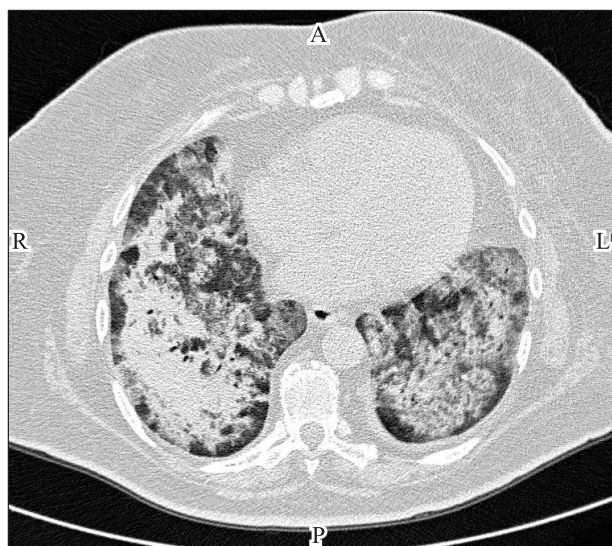


Рис. 1. Альвеолярное кровоизлияние у пациентки 71 года

Fig. 1. Alveolar hemorrhage in patient 71 years old with microscopic polyangiitis

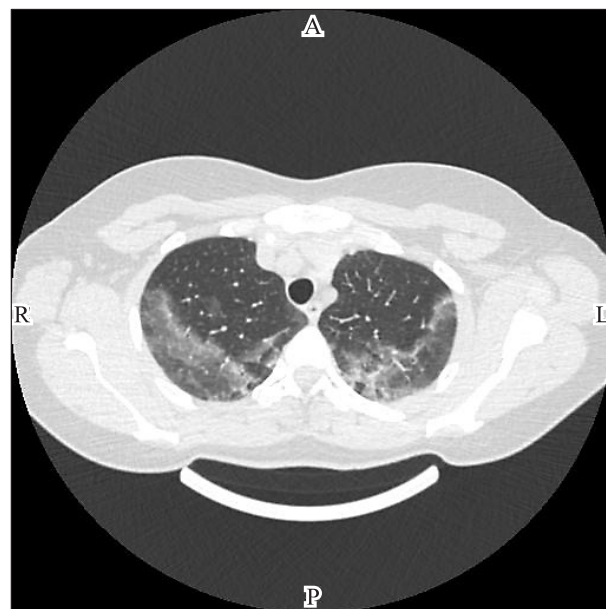


Рис. 2. «Симптом матового стекла». Пациентка 38 лет с ЭГПА

Fig. 2. «Symptom of matte glass». Patient 38 years old with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

сутствие лечения смертность в течение первого года АНЦА-СВ с поражением легких и почек достигает 90 %. Наиболее частые причины смерти в 1-й год – инфекции, связанные с терапией, и тяжелые проявления васкулита (легочное кровотечение, почечная и дыхательная недостаточность), во 2–5-й год – сердечно-сосудистые и онкологические заболевания (в 2 раза чаще, чем ожидается в этой популяции без васкулита).

Интерстициальные поражения легких часто обнаруживаются при рентгенологическом исследовании у пациентов с АНЦА-СВ. По данным проведенных исследований в когорте из 150 человек с АНЦА-СВ, изображения, полученные до лечения с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, показали, что в 97 % случаев была представлена хотя бы одна патология легких, в том числе интерстициальные изменения легких – в 66 % случаев [18]. Основные характеристики поражения легких при АНЦА-СВ включают симптом «матового стекла» (23–94 %) (рис. 1) (гистологически может соответствовать альвеолярному кровоизлиянию (рис. 2), эозинофильной инфильтрации), ретикулярные затенения (41–77 %), пневмофиброз (23–78 %), формирование полостей деструкции (67–72 %) (рис. 3) и сотовое легкое (23–52 %) [2, 3, 12, 17, 18].

Лечение АНЦА-СВ включает применение высокоэффективных иммуносупрессивных препаратов (системные глюкокортикоиды, 88–100 %) в комбинации с циклофосфамидом (16–92 %) или

ритуксимабом (10 %) [3, 5, 9, 12, 16], с последующим поддержанием ремиссии и предотвращения рецидивов заболевания [11]. При развитии интерстициального поражения легких с формированием фиброза рассматривается роль антифибротических препаратов (нинтедапиб, пирфенидон) в качестве дополнительной терапии, их применение замедляет прогрессирование фиброза, что приводит к повышению выживаемости пациентов [13].

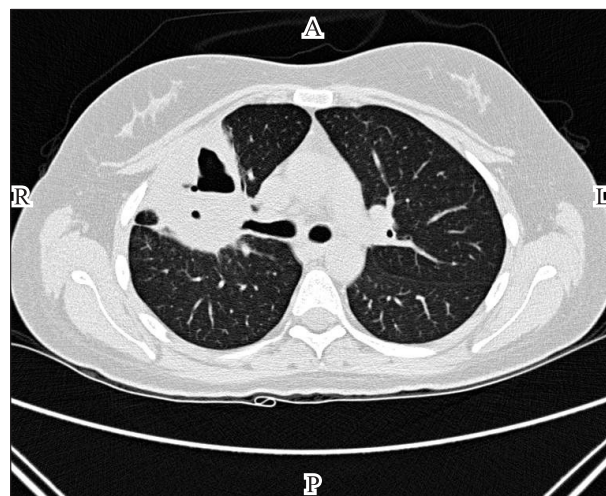


Рис. 3. Формирование полостей деструкции. Пациентка 24 лет с ГПА

Fig. 3. Formation of destruction cavities. Patient 24 years old with granulomatosis with polyangiitis

Цель нашего исследования – изучить нозологическую структуру, особенности поражения почек, легких, рентгенологической картины, летальные исходы у пациентов с АНЦА-СВ, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен отбор и последующий ретроспективный анализ историй болезни 38 стационарных больных, наблюдавшихся в нефрологическом, ревматологическом и пульмонологическом отделениях ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная больница» за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. В группу исследования включались все госпитализированные за 7 лет пациенты с диагнозом «АНЦА-СВ». Всем пациентам выполнялись общеклиническое обследование, традиционная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, спиральная и мультиспиральная компьютерная томография, в 42,1 % случаев выполнялась биопсия почки (16 человек), в одном случае – биопсия легкого.

Для улучшения оценки пространственных взаимоотношений органов и структур, наглядного представления результатов использовались многоплоскостные переформатирования (MPR). Применялись методики постпроцессорной обработки с получением 2D-изображений MIP и MinIP, обеспечивающих оптимальный контраст патологических изменений и окружающей легочной паренхимы. Для повышения информативности полученных изображений и улучшения коммуникации врачей различных специальностей использовались 3D-изображения: объемный рендеринг (VRT) и изображения оттененных поверхностей (SSD).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 38 проанализированных случаев мужчин было 6 (15,78 %), женщин – 32 (84,2 %), однако в общей популяции заболеваемость у мужчин несколько чаще. Средний возраст пациентов составил $50,72 \pm 12,60$ года (от 19 до 74 лет), что согласуется с данными о пике заболеваемости АНЦА-СВ в возрасте 45–55 лет. Статистически значимых различий по полу и возрасту в нозологических группах не выявлено, стоит отметить, что средний возраст пациентов в дебюте МПА (52,18 года) несколько выше, чем при ЭГПА (51,68 года) и ГПА (43,01 года), что прослеживается и в литературе: 60 лет, 45 лет и 53 года соответственно. Кратность госпитализации колебалась от 1 до 6 в год.

Нозологии в исследуемой группе распределились следующим образом: МПА диагностирован у 11 пациентов (28,95 %), ГПА – у 9 (23,68 %), ЭГПА – у 16 (42,11 %). В двух случаях (5,26 %) был выставлен диагноз «АНЦА-СВ без уточнения нозологической формы». Сопоставляя полученные результаты с литературными данными, следует отметить, что распределение пациентов по нозологиям не коррелирует с имеющимися сведениями о эпидемиологии различных форм АНЦА-СВ, что объясняется специфической выборкой нашего исследования.

Основными симптомами у пациентов с АНЦА-СВ являлись лихорадка (78,9 %), прогрессирующая одышка (47,3 %), слабость (34,2 %), арталгии (47,36 %) и эозинофилия (36,8 %), которая встречалась в основном у пациентов с ЭГПА. Другие проявления, такие как легочное кровотечение и кровохарканье (18,4 %), артериальная гипертензия и отеки (23,68 %), снижение слуха (18,48 %), гематурия (13,1 %), терминальная почечная недостаточность (18,42 %), потеря веса (5 %), непродуктивный кашель (7,8 %), поражение кожных покровов (8,36 %), наблюдались реже. Отмечалось увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка и креатинина > 150 мкмоль/л (в 86,8, 56,7 и 39,4 % случаев соответственно), протеинурия $> 0,1$ г/л (39,4 %).

По данным спирографического исследования, проведенного у 16 пациентов, нарушение вентилиционной функции легких по obstructivному типу обнаружено у 9 пациентов (23,6 %), по смешанному типу – у 5 (13,1 %). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице. Средний возраст на начало заболевания составил: при МПА – $52,18 \pm 10,3$ года, при ГПА – $43,01 \pm 10,20$ года, при ЭГПА – $51,68 \pm 11,3$ года. Зарегистрировано пять летальных исходов и в двух случаях уточнить исход не удалось. Таким образом, летальность составила 42,1 % от общего количества прослеженных случаев исхода. Среди умерших у четырех человек диагностирован МПА, у одного – недифференцированный АНЦА-СВ. Все пять смертей произошли в течение первого года от начала заболевания, причиной являлись инфекционные осложнения (три случая) либо тяжелые проявления основного заболевания (два случая). Средний возраст умерших составил $60,2 \pm 11,2$ года, все умершие – женщины. Во всех случаях летального исхода отмечалось повышение содержания креатинина в дебюте > 150 мкмоль/л, также выявлены легочное кровотечение, острая дыхательная недостаточность, кардиомиопатия и поражения желудочно-кишечного тракта, являющиеся неблагоприятными прогностическими факторами.

Таблица. Частота и основные характеристики АНЦА-СВ, n (%)

Table. Frequency and main characteristics of ANCA-associated vasculitis

Признак	Вид АНЦА-СВ			
	МПА	ГПА	ЭГПА	Недифференцированный АНЦА-СВ
Количество мужчин	3 (27,27)	3 (33,33)	2 (12,50)	0
Количество женщин	8 (72,73)	6 (66,67)	14 (87,50)	2 (100,00)
Возраст, лет				
19–30	1 (9,09)	3 (33,3)	1 (6,25)	0
31–40	1 (9,09)	0	0	0
41–50	3 (27,28)	3 (33,3)	6 (37,50)	0
51–60	2 (18,18)	2 (22,2)	7	1 (50,00)
61–70	2 (18,18)	1 (11,1)	2	1 (50,00)
71 и более	2 (18,18)	0	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АНЦА-СВ представляют серьезную проблему современной медицины. Симптомы неспецифичны, диагностика затруднительна. Вовлечение сосудов легких является тяжелым проявлением системного васкулита и требует немедленного назначения высоких доз кортикостероидов и иммунодепрессантов. Своевременная диагностика и лечение АНЦА-СВ приведут к улучшению качества жизни пациентов и к увеличению ее продолжительности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson G., Coles E.T., Crane M., Douglas A.C., Gibbs A.R., Geddes D.M., Peel E.T., Wood J.B. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a subcommittee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q. J. Med.* 1992; 83: 427–438.

2. Ando Y., Okada F., Matsumoto S., Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 710–716. doi: 10.1097/01.rct.0000135280.79012.c7

3. Arulkumaran N., Periselneris N., Gaskin G., Strickland N., Ind P.W., Pusey C.D., Salama A.D. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 2035–2043.

4. Comarmond C., Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 1121–5. PMID: 25149391. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017

5. Comarmond C., Crestani B., Tazi A., Hervier B., Adam-Marchand S., Nunes H., Cohen-Aubart F., Wislez M., Cadranet J., Housset B., Lloret-Linares C.,

Sève P., Pagnoux C., Abad S., Camuset J., Bienvenu B., Duruisseaux M., Hachulla E., Arlet J.B., Hamidou M., Mahr A., Resche-Rigon M., Brun A.L., Grenier P., Cacoub P., Saadoun D. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 340–349. doi: 10.1097/01.md.0000460807.23213.65

6. Furuta S., Chaudhry A.N., Hamano Y., Fujimoto S., Nagafuchi H., Makino H., Matsuo S., Ozaki S., Endo T., Muso E., Ito C., Kusano E., Yamagata M., Ikeda K., Kashiwakuma D., Iwamoto I., Westman K., Jayne D. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J. Rheumatol.* 2014; 41: 325–333. doi: 10.3899/jrheum.160005

7. Guillevin L., Durand-Gasselien B., Cevallos R., Gayraud M., Lhote F., Callard P., Amouroux J., Casassus P., Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 421–430. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421::AID-ANR5>3.0.CO;2-6

8. Hassan T.M., Hassan A.S., Igoe A., Logan M., Gunaratnam C., McElvaney N.G., O'Neill S.J. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2014; 15: 20. doi: 10.1186/1471-2172-15-20

9. Hervier B., Pagnoux C., Agard C., Haroche J., Amoura Z., Guillevin L., Hamidou M.A.; French Vasculitis Study Group. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 404–407. doi: 10.1136/ard.2008.096131

10. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y., Hallelan C.W., Lebovics R.S., Travis W.D., Rottem M., Fauci A.S. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 488–498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488

11. Holle J.U., Gross W.L. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 483–486.
12. Huang H., Wang Y.X., Jiang C.G., Liu J., Li J., Xu K., Xu Z.J. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 8. doi: 10.1186/1471-2466-14-8
13. Nathan S.D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Glaspole I., Glassberg M.K., Kardatzke D.R., Daigl M., Kirchgassler K.U., Ancaster L.H., Lederer D.J., Pereira C.A., Swigris J.J., Valeyre D., Noble P.W. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5: 33–41. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30326-5
14. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U., de Groot K., Rudert H., Nolle B. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: longterm outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1021–1032.
15. Schirmer J.H., Wright M.N., Vonthein R., Herrmann K., Nölle B., Both M., Henes F.O., Arlt A., Gross W.L., Schinke S., Reinhold-Keller E., Moosig F., Holle J.U. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 71–79. doi: 10.1093/rheumatology/kev286
16. Tomas Chaume L., Martinez Escude A., Ortiz-Santamaria V. Pulmonary fibrosis in patients with positive neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34 (3, Suppl. 97): S145.
17. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A., Toya S.P., Boki K.A., Zormpala A., Moutsopoulos H.M. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 116–121. doi: 10.1183/09031936.00110109
18. Yamagata M., Ikeda K., Tsushima K., Iesato K., Abe M., Ito T., Kashiwakuma D., Kagami S., Iwamoto I., Nakagomi D., Sugiyama T., Maruyama Y., Furuta S., Jayne D., Uno T., Tatsumi K., Nakajima H. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheum.* 2016; 68: 713–723. doi: 10.1002/art.39475

Сведения об авторах:

Куделя Л.М., д.м.н., проф., oxy80@mail.ru
Манакова Я.Л., к.м.н., e-mail: yamanakova@yandex.ru
Хусаинова Е.С., ORCID: 0000-0003-1839-3968, e-mail: ekhus88@yandex.ru
Дробязгин Е.А., д.м.н., проф., e-mail: evgeniydrob@inbox.ru
Кутепов А.В., к.м.н., e-mail: Ant-ku@ngs.ru
Горбовская А.М., e-mail: alenagorbovsckaya@yandex.ru
Коробейников А.В., e-mail: koralex1974@gmail.com
Богодерова Л.А., e-mail: bogoderova_okb@mail.ru
Зубрицкая И.А., e-mail: zubrizkayairina@yandex.ru
Хусаинов В.Ф., e-mail: vitalik-khusainov@yandex.ru
Щербина К.И., ORCID: 0000-0002-0670-6464

Information about authors:

Kudelya L.M., doctor of medical sciences, professor, e-mail:oxy80@mail.ru
Manakova Ya.L., candidate of medical sciences, e-mail: yamanakova@yandex.ru
Khusainova E.S., ORCID: 0000-0003-1839-3968, e-mail: ekhus88@yandex.ru
Droblyazgin E.A., doctor of medical sciences, professor, e-mail: evgeniydrob@inbox.ru
Kutepov A.V., candidate of medical sciences, e-mail: Ant-ku@ngs.ru
Gorbovsckaya A.M., e-mail: alenagorbovsckaya@yandex.ru
Korobeynikov A.V., e-mail: koralex1974@gmail.com
Bogoderova L.A., e-mail: bogoderova_okb@mail.ru
Zubritskaya I.A., e-mail: zubrizkayairina@yandex.ru
Khusainov V.F., e-mail: vitalik-khusainov@yandex.ru
Shcherbina K.I., ORCID: 0000-0002-0670-6464