

Метаанализ безопасности использования отечественных биоаналогов интерферона бета-1b при лечении рассеянного склероза

Д. О. Гудз¹, А. Е. Краснов¹, Р. Н. Мамлеев¹, Р. К. Кагиров¹, *М. Л. Максимов^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бултерова, д. 49, Казань, 420012, Республика Татарстан

²Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Муштары, д. 11, Казань, 420012, Республика Татарстан

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

Резюме. Лечение рассеянного склероза зарубежными препаратами интерферона бета-1b является дорогостоящим, поэтому ведется разработка отечественных биоаналогов, которые при меньшей стоимости не должны уступать по эффекту и безопасности оригинальным (в т.ч. референтным) препаратам. **Цель работы:** сравнительный анализ безопасности зарубежных препаратов интерферона бета-1b (Бетаферон и Экставия) и российских биоаналогов (Ронбетал[®], Инфибета[®]), применяемых в терапии рассеянного склероза, для обеспечения возможности импортозамещения. В метаанализ было включено три исследования, охватывающих в общей сложности 778 человек, средний возраст которых $35,92 \pm 9,57$ года. Основными критериями включения пациентов в исследование были достоверный диагноз ремиттирующего или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза с обострениями, балл по шкале EDSS не более 5,5. Исследуемые были разделены на 2 группы: первая группа получала терапию отечественным аналогом интерферона бета-1b (Ронбетал[®], Инфибета[®]), вторая — препаратом зарубежного производства (Бетаферон, Экставия) в терапевтических дозах. Длительность терапии составляла не менее 6 недель. **Результаты:** показано, что различие частоты возникновения нарушений в месте введения препарата в виде гиперемии у пациентов, получавших российские и зарубежные аналоги интерферона бета-1b, незначительное, относительный риск составляет 1,243 ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в частоте гриппоподобного синдрома также не выявлено: относительный риск равен 1,459 ($p > 0,05$). **Выводы.** Настоящее исследование позволило увеличить доказательную базу безопасности применения отечественных биоаналогов интерферонов бета-1b. Проведенный метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в частоте возникновения таких побочных эффектов, как гиперемия в месте введения препарата и гриппоподобный синдром, при применении отечественных биоаналогов интерферонов бета-1b по сравнению с зарубежными препаратами. **Ключевые слова:** интерферон бета-1b; метаанализ; рассеянный склероз; терапевтическая эквивалентность; биоаналог; нежелательные реакции

Для цитирования: Гудз ДО, Краснов АЕ, Мамлеев РН, Кагиров РК, Максимов МЛ. Метаанализ безопасности использования отечественных биоаналогов интерферона бета-1b при лечении рассеянного склероза. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):93–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-93-98>

***Контактное лицо:** Максимов Максим Леонидович; maksim_maksimov@mail.ru

Safety of Use of Russian Biosimilars of Interferon Beta-1b in the Treatment of Multiple Sclerosis: a Meta-analysis of Original Studies

D. O. Gudz¹, A. E. Krasnov¹, R. N. Mamleev¹, R. K. Kagirov¹, *M. L. Maximov^{2,3}

¹Kazan State Medical University,
49 Butlerova St., Kazan 420012, Russian Federation

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
11 Mushtari St., Kazan 420012, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

Abstract. Presently, an active search for modern drugs for the treatment of multiple sclerosis is ongoing. Since the treatment with original drugs is expensive, therefore, the development of local biosimilars is underway, which at a lower cost should be effective and safe as original ones. **The aim of the study** is to compare the safety of foreign preparations of interferon beta-1b (Betaferon and Ekstavia) with Russian biosimilars (Ronbetal[®], Infibeta[®]) in the treatment of multiple sclerosis to ensure the possibility of import substitution. In the present study the safety of domestic interferon beta-1b biosimilars in the treatment of multiple sclerosis was studied using a meta-analysis method. There were 3 studies included in the meta-analysis. A total of 778 people participated in the study. The average age of the subjects was 35.92 ± 9.57 years. The main inclusion criteria were a reliable diagnosis of remittent or secondary progressive multiple sclerosis with exacerbations, an EDSS score less than 5.5. The subjects were divided into 2 groups: the first group received therapy with the Russian biosimilars of interferon beta-1b (Ronbetal[®], Infibeta[®]), the second — the foreign ones (Betaferon, Extavia) in therapeutic doses. The duration of therapy was at least 6 weeks. **Results.** A meta-analysis of three studies showed the following data: the difference in the frequency of local complications such as hyperemia in patients who received Russian and foreign interferon beta-1b analogues statistically insignificant, the relative risk is 1.243 ($p > 0.05$). No statistically significant differences in the frequency of influenza-like syndrome were also detected: the relative risk is 1.459 ($p > 0.05$). **Conclusion.** This study has increased the power of the evidence base in the application of Russian biosimilars. The conducted meta-analysis showed the absence of a statistically significant difference in the incidence of such side effects as the injection site hyperemia and the influenza-like syndrome in domestic biosimilars of interferon beta-1b compared with foreign ones.
Key words: interferon beta-1b; meta-analysis; multiple sclerosis; therapeutic equivalence; biosimilars; adverse drug reactions

For citation: Gudz DO, Krasnov AE, Mamleev RN, Kagirov RK, Maximov ML. Safety of use of Russian biosimilars of interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis of original studies. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):93–98. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-93-98>
***Corresponding author:** Maxim L. Maximov; maksim_maksimov@mail.ru

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, характеризующееся множественными диссеминированными очагами воспаления с формированием демиелинизации и вторичной диффузной дегенерации. Проблема лечения рассеянного склероза является как никогда актуальной в настоящее время. Согласно данным MSIF (Multiple Sclerosis International Federation, Международная федерация рассеянного склероза), в 2008 г. в мире было зарегистрировано 2,1 млн пациентов с РС. В 2013 г. этот показатель составлял уже около 2,3 млн [1], из них 150 тысяч больных — в России¹.

В лечении данного заболевания активную роль играют препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, к которым относятся интерфероны бета-1а, бета-1b. Ранее была доказана эффективность препаратов интерферона бета-1b у больных с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим течением РС [2]. Лечение РС является дорогостоящим и требует больших затрат государственных бюджетных средств. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск эффективных и безопасных отечественных биоаналогов препаратов интерферона бета-1b.

Цель работы — сравнительный анализ безопасности зарубежных препаратов интерферона бета-1b (Бетаферон и Экставиа) и российских биоаналогов (Ронбетал[®], Инфибета[®]), применяемых

в терапии рассеянного склероза, для обеспечения возможности импортозамещения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для включения исследований в метаанализ проведен поиск научных статей, опубликованных не ранее 2010 г., в базах данных eLibrary, PubMed, MEDLINE[®] по следующим ключевым словам: «терапевтическая эквивалентность», «воспроизведенное лекарственное средство», «биоаналог», «рассеянный склероз», «интерферон бета-1b». Также были проанализированы ссылки на источники литературы в найденных статьях, изучены клинические рекомендации по диагностике и лечению рассеянного склероза. Для проведения метаанализа были использованы классические методы [3].

В метаанализ были включены три исследования [4–6]: два контролируемых рандомизированных многоцентровых исследования, проводимых в параллельных группах [4, 6] и одно исследование [5] — обсервационное, охватывающих в общей сложности 778 человек. Средний возраст исследуемых составил $35,92 \pm 9,57$ года. Основные критерии включения пациентов в исследования: достоверный диагноз ремиттирующего или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза с обострениями, согласно критериям Макдональда от 2005 г.; балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации) не более 5,5 (не более 6,0

¹ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с рассеянным склерозом. Союз педиатров России; 2015.

в [5] исследовании). Средняя продолжительность заболевания на момент осмотра составляла $105,02 \pm 63,15$ месяцев. Исследуемые были разделены на 2 группы: первая группа получала терапию отечественным аналогом интерферона бета-1b (в [4] и [5] исследованиях — Ронбетал[®]; в [6] исследовании — Инфибета[®]), вторая — зарубежный препарат (в [4] и [5] исследованиях — Бетаферон; в [6] исследовании — Экставиа) в терапевтических дозах. Длительность терапии составляла не менее 6 недель.

Метаанализ проводили по следующим параметрам: частота возникновения нарушений в месте введения препарата (гиперемия) и гриппоподобного синдрома. В статьях данные были представлены в виде дихотомических исходов (наличие или отсутствие осложнений), выраженных в процентном виде. Рассчитывали показатель относительного риска (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Показатели относительного риска рассчитывали по формуле:

$$OP = (a/(a+b)) / (c/(c+d)), \quad (1)$$

где: *a* — число пациентов с возникшим осложнением в группе, где применялся российский препарат интерферона бета-1b, *b* — число пациентов без возникших осложнений в группе, где применялся российский препарат интерферона бета-1b, *c* — число пациентов с возникшим осложнением в группе, где применялся зарубежный препарат интерферона бета-1b, *d* — число пациентов без возникших осложнений в группе, где применялся зарубежный препарат интерферона бета-1b.

95 % доверительный интервал рассчитывали следующим образом:

$$\text{верхняя граница 95 \% ДИ} = \exp(\ln(OP) + 1,96 \times SE\{\ln(OP)\}), \quad (2)$$

$$\text{нижняя граница 95 \% ДИ} = \exp(\ln(OP) - 1,96 \times SE\{\ln(OP)\}), \quad (3)$$

где *SE* — стандартная ошибка среднего.

Стандартную ошибку среднего в данном случае находили по формуле:

$$SE\{\ln(OP)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}. \quad (4)$$

Для упрощения расчетов использовали онлайн-калькуляторы². Статистический анализ проводили с помощью программы Excel из пакета MS Office 2003. Достоверность различий оценивали на основании точного критерия Фишера³. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе исследования [4] при использовании препарата Ронбетал[®] у 62,7 и 31,4 % пациентов возникали такие нежелательные реакции, как гиперемия и гриппоподобный синдром соответственно. В результате применения препарата Бетаферон у 81,8 % пациентов отмечалась гиперемия, у 9,1 % — гриппоподобный синдром. ОР гиперемии составил 0,781 (95 % ДИ 0,539–1,132), однако различия оказались недостоверными ($p > 0,05$), поэтому сравнить частоту развития данного осложнения в подгруппе пациентов, получавших Ронбетал[®], по сравнению с подгруппой препарата Бетаферон было невозможно. ОР гриппоподобного синдрома составил 0,336 (95 % ДИ 0,198–0,569) ($p < 0,05$), что свидетельствует о достоверно более низкой частоте развития осложнения в виде гриппоподобного синдрома у пациентов, использовавших Ронбетал[®], чем при применении препарата Бетаферон.

В группе исследования [5] отмечалось несколько иное соотношение побочных эффектов. Среди пациентов, получавших Ронбетал[®], у 66,8 и 89,6 % пациентов возникли гиперемия и гриппоподобный синдром соответственно. При лечении препаратом Бетаферон наблюдалось меньшее число побочных эффектов: у 59,7 % пациентов была отмечена гиперемия, у 50,9 % — гриппоподобный синдром. ОР гиперемии составил 1,399 (95 % ДИ 1,194–1,640), но различия были недостоверными ($p > 0,05$). ОР гриппоподобного синдрома составил 1,760 (95 % ДИ 1,561–1,985) — достоверно более высокая частота развития гриппоподобного синдрома у пациентов, получавших Ронбетал[®] ($p < 0,05$), чем у получавших Бетаферон.

При анализе исследования [6] установлено, что при терапии препаратом Инфибета[®] у 52 % пациентов наблюдалась гиперемия, а у 64 % пациентов был отмечен гриппоподобный синдром. При использовании препарата Экставиа данные показатели составили 40 и 60 % соответственно. ОР гиперемии составил 1,300 (95 % ДИ 0,958–1,764), однако различия были недостоверными ($p > 0,05$). Таим образом, оценить частоту развития данного осложнения в подгруппе пациентов, получавших Инфибета[®], по сравнению с подгруппой получавших Экставиа невозможно. ОР гриппоподобного синдрома составил 1,067 (95 % ДИ 0,858–1,326), ($p > 0,05$), следовательно, в подгруппе Инфибета[®] по сравнению с подгруппой Экставиа невозможно оценить частоту развития данного осложнения.

Результаты, полученные в ходе исследований, отражены в таблице 1.

² MedCalc — easy-to-use statistical software; 2019. Available from: <https://www.medcalc.org/>

³ Царик ГН, Ивойлов ВМ, Полянская ИА, Цитко ЕА, Алешина АА, Ткачева ЕС и др. Информатика и медицинская статистика. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включенных в метаанализ

Table 1. General characteristics of studies included in meta-analysis

Данные исследования	Ронбетал® [4]	Бетаферон [4]	Ронбетал® [5]	Бетаферон [5]	Инфибета® [6]	Экставиа [6]
Количество пациентов, чел.	36	11	316	285	100	30
Баллы по шкале EDSS на 1 месяц терапии	2,0	3	–	–	2,5	2,47
Баллы по шкале EDSS на 9 месяц терапии	2,0	2,5	4	3,5	2,48	2,17
Нарушения в месте введения, %	62,7	81,8	66,8	59,7	52	40
Гриппоподобный синдром, %	31,4	90,9	89,6	50,9	64	60
Количество очагов на МРТ на 1 месяц терапии, ед.	60,0	65	–	–	119,64	136,30
Количество очагов МРТ на 9 месяц терапии, ед.	40,0	75	–	–	122,27	140,01
Объем очагов на МРТ на 1 месяц терапии, см ³	13,99	29,37	–	–	40,93	39,22
Объем очагов на МРТ на 9 месяц терапии, см ³	13,7	20,93	–	–	41,53	39,10

Примечание. «–» означает отсутствие данных.

Шкала EDSS — Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки степени инвалидизации больных рассеянным склерозом; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Частота развития гиперемии при использовании отечественного препарата интерферона бета-1b

Table 2. The incidence of hyperemia during of use of the domestic analogue of interferon beta-1b

Исследование	Относительный риск	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
Исследование [4]	0,781	0,539	1,132	>0,05
Исследование [5]	1,399	1,194	1,64	>0,05
Исследование [6]	1,3	0,958	1,764	>0,05
Сумма	1,243	1,094	1,412	>0,05

Таблица 3. Частота развития гриппоподобного синдрома при использовании отечественного препарата интерферона бета-1b

Table 3. The incidence of influenza-like syndrome during of use of the domestic analogue of interferon beta-1b

Исследование	Относительный риск	Нижний предел	Верхний предел	<i>p</i>
Исследование [4]	0,336	0,198	0,569	<0,05
Исследование [5]	1,76	1,561	1,985	<0,05
Исследование [6]	1,067	0,858	1,326	>0,05
Сумма	1,459	1,317	1,615	>0,05

При метаанализе трех исследований были получены следующие данные: различия частоты возникновения нарушений в месте введения в виде гиперемии у пациентов, получавших российские и зарубежные препараты интерферона бета-1b, были незначительны, ОР составил 1,243 (95 % ДИ 1,094–1,412), ($p > 0,05$) (табл. 2). Статистически значимых различий в частоте развития гриппоподобного синдрома также не выявлено: ОР составил 1,459 ($p > 0,05$) (табл. 3).

При сравнении эффективности зарубежных препаратов интерферона бета-1b и отечественных биоаналогов в исследовании [4] у пациентов, получавших Бетаферон, отмечалось улучшение показателя по шкале EDSS с 3,0 до 2,5 через 9 месяцев от начала терапии. Среди пациентов, получавших Ронбетал®, показатель по шкале EDSS не изменился. Группа исследователей [6] отмечала уменьшение показателя по шкале EDSS при применении препарата Экставиа (с 2,47 до 2,17).

Среди пациентов, получавших Инфибета[®], показатель по шкале EDSS практически не менялся.

Одним из признаков эффективности препаратов является динамика количества и объема очагов РС на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) с 1 по 9 месяцы проводимой терапии. Дельта количества очагов РС по данным МРТ (разность между количеством очагов до начала терапии и количеством очагов через 9 месяцев от начала терапии) при применении препарата Ронбетал[®] оказалась выше по сравнению с препаратом Бетаферон: по результатам исследования [4] она составила 20,0 и –10,0 соответственно; по результатам исследования [6] она составила –2,63 и –4,29 соответственно.

Дельта объема очагов РС по данным МРТ (разность между объемом очагов до начала терапии и объемом очагов через 9 месяцев от начала терапии) при использовании отечественных биоаналогов интерферона бета-1b оказалась ниже, чем у зарубежных препаратов. Результаты исследования [4] свидетельствовали о явном преимуществе применения препарата Бетаферон по сравнению с препаратом Ронбетал[®] (дельта объема очагов РС составила 8,44 и 0,29 соответственно); результаты исследования [6] показали, что зарубежный препарат Экставия более эффективен, чем отечественный препарат Инфибета[®] (дельта объема очагов РС составила 0,12 и 0,6 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении метаанализа наибольшую сложность вызывает поиск информации о научных исследованиях, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины. Вместе с тем, уже на этапе отбора таких публикаций постоянно возникает проблема унификации и возможности сравнения результатов. Исследование [4] формально было выполнено на высоком уровне, однако из-за маленькой выборки резко возрастает вероятность ошибки, что было отмечено при сравнении исследований. Исследование [5] отличалось самой большой выборкой, однако не являлось рандомизированным; кроме того, в работе не была выполнена адекватная оценка результатов проведенного лечения (баллы по шкале EDSS, динамика очагов РС по данным МРТ). В исследованиях [4] и [5] было проведено сравнение результатов применения зарубежного препарата Бетаферон и российского биоаналога Инфибета[®]. В исследовании [6] проводилось сравнение других препаратов интерферона бета-1b, поэтому при проведении метаанализа результаты, полученные для препарата

Ронбетал[®], были приравнены к результатам, полученным для препарата Инфибета[®], а для препарата Бетаферон — к Экставия.

До оценки клинической эффективности препаратов интерферона бета-1b необходимо убедиться в безопасности отечественного биоаналога по сравнению с референтным препаратом. Проведенный метаанализ подтвердил отсутствие достоверных различий между отечественными и зарубежными препаратами интерферона бета-1b по частоте развития побочных эффектов, а именно гиперемии и гриппоподобного синдрома, что может быть обусловлено небольшой выборкой ($p > 0,05$).

В связи с отсутствием единого подхода к оценке количества и объема очагов РС по данным МРТ и значительного разброса показателей по шкале EDSS при сравнении результатов исследований оптимально использовать дельту EDSS (разница между оценкой по шкале EDSS на момент начала терапии и через 9 месяцев от начала терапии).

Статистически сравнить объективные критерии клинической эффективности лечения (оценка по шкале EDSS, динамика количества и объема очагов РС по данным МРТ) не представляется возможным, так как во включенных в метаанализ исследованиях данные были представлены в виде медианы без упоминания абсолютных цифр и процентных соотношений среди пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного метаанализа было установлено, что при применении отечественных биоаналогов интерферона бета-1b частота развития таких нежелательных реакций, как гиперемия в месте введения препарата и гриппоподобный синдром, достоверно не отличается от частоты их возникновения при применении зарубежных препаратов (с учетом ограничений исследования). Требуется дальнейшее изучение безопасности, а также эффективности отечественных биоаналогов интерферона бета-1b путем проведения дополнительных стандартизированных исследований.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
2. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, Soelberg-Sorensen P, Abramsky O, Kesselring J, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol*. 1999;6(suppl 1):1–35.
3. Гринхальх Т. *Основы доказательной медицины*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Greenhalgh T. *How to read a paper: The basics of evidence-based medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)]
4. Байдина ЕВ, Бойко АН, Брюхов ВВ, Гусев ЕИ, Дубчак ЛВ, Завалишин ИА и др. Результаты клинического исследования российского биоаналога интерферона-бета-1b. *Неврологический вестник*. 2010;42(1):41–8. [Baidina EV, Boyko AN, Brukhov VV, Gusev EI, Dubchak LV, Zavalishin IA, et al. Results of clinical study of russian bioanalogue for interferon-beta-1b. *Neurologicheskii Vestnik = Neurological Bulletin*. 2010;42(1):41–8 (In Russ.)]
5. Хабиров ФА, Бабичева НН, Хайбуллин ТИ, Аверьянова ЛА, Гранатов ЕВ, Ахмедова ГМ. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):113–22. [Khabirov FA, Babicheva NN, Khaibullin TI, Averyanova LA, Granatov EV, Akhmedova GM. Biosimilar of interferon-beta 1b in the treatment of multiple sclerosis and the own experience in the use of ronbetal. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(9):113–22 (In Russ.)]
6. Попова ЕВ, Бойко АН, Васильев АВ, Давыдовская МВ, Завалишин ИА, Котов СВ и др. Результаты клинического исследования препарата Инфибета (II–III фаза). Рекомендации по переводу пациентов с рассеянным склерозом на биоаналоги. *Consilium medicum*. 2012;14(2):120–5. [Popova EV, Boyko AN, Vasilyev AV, Davydovskaya MV, Zavalishin IA, Kotov SV, et al. The results of a phase II–III clinical trial of Infibeta. Recommendations for transfer of multiple sclerosis patients to biosimilars. *Consilium medicum*. 2012;14(2):120–5 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гудз Денис Олегович. Denis O. Gudz. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-8653>

Краснов Алексей Евгеньевич. Alexey E. Krasnov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-1650>

Мамлеев Раушан Нурович, канд. мед. наук. Raushan N. Mamleev, Cand. Sci (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7849-3202>

Кагиров Руслан Камирович. Ruslan K. Kagirov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7109-6175>

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, доцент. Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8979-8084>

Статья поступила 26.03.2019

После доработки 13.05.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 26 March 2019

Revised 13 May 2019

Accepted for publication 31 May 2019