

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

THE PERSONALISED ASPECTS OF DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN FRACTURES OF BONES OF EXTREMITIES

Мироманов А.М. Миromanov A.M.
Трубицын М.В. Trubitsin M.V.
Миронова О.Б. Mironova O.B.
Мироманова Н.А. Miromanova N.A.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Chita State Medical Academy,
 г. Чита, Россия Chita, Russia

Цель – на основе выявленных клинических, лабораторных и инструментальных показателей построить математическую модель прогноза и выявить персонализованные критерии развития воспалительных осложнений у пациентов с переломами костей конечностей.

Материалы и методы. В исследование включено 163 пациента в возрасте от 20 до 40 лет с переломами костей конечностей. Первая группа – пациенты с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей (n = 83), вторая группа – пациенты с гнойно-воспалительными осложнениями (n = 80). Данная группа разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа – нагноения в раннем послеоперационном периоде (n = 31); 2 подгруппа (n = 49) – осложнения в позднем посттравматическом периоде (хронический травматический остеомиелит). Контрольную группу (n = 100) составили практически здоровые лица в возрасте от 20 до 40 лет.

В работе использованы следующие методы исследования: клинический, лабораторный (иммунологические, биохимические, генетические: TNFα-308G>A, IL4-589C>T, IL10-592C>A, IL10-819C>T, IL10-1082G>A), инструментальный. Исследования выполнялись при поступлении в стационар, затем на 2, 5, 10 и 90-е сутки после оперативного лечения. Предсказания значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществлялись с помощью множественного регрессионного анализа (STATISTICA).

Результаты. Многомерный пошаговый регрессионный анализ 210 различных показателей выявил, что наиболее близко связанным с развитием воспалительных осложнений у пациентов оказалось выявление гомозиготной мутации гена IL4-589C>T. Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных о гомозиготной мутации гена TNFα-308G>A. При добавлении других показателей в дополнение к уже отобранному нарастание значимой прогностической мощности не отмечалось. Значение множественного коэффициента корреляции составило 0,983, коэффициент детерминации (R-квадрат) – 0,966, а уровень значимости регрессионной модели составил < 0,0000001. Относительный риск исследуемых показателей также выявил высокую прогностическую ценность последних.

Заключение. Информативным показателем развития воспалительных осложнений при переломах костей конечностей является выявление генотипа -589T/T гена IL-4 и генотипа -308A/A гена TNFα.

Ключевые слова: переломы; инфекционные осложнения; прогностические факторы; полиморфизм генов.

Objective – to construct a mathematical forecasting model and to reveal the personified criteria of development of inflammatory complications in patients with fractures of the bones of the extremities on the basis of the revealed clinical, laboratory and tool indicators.

Materials and methods. The study included 163 patients (age 20-40) with fractures of the extremities. The first group included 83 patients with the uncomplicated course of fractures of the long bones of the extremities (n = 83), the second group – patients with pyoinflammatory complications (n = 80). The given group was divided into 2 subgroups: the subgroup 1 with purulence in the early postsurgical period (n = 31); the subgroup 2 (n = 49) with complications in the late posttraumatic period (chronic traumatic osteomyelitis). The control group included 100 almost healthy individuals at the age from 20 till 40. The following study methods were used: clinical, laboratory (immunological, biochemical, genetic – TNFα-308G>A, IL4-589C>T, IL10-592C>A, IL10-819C>T, IL10-1082G>A), instrumental. The examinations were conducted at the moment of admission to the hospital and on the days 2, 5, 10 and 90 after the surgical treatment. The multiple regression analysis (STATISTICA) was used for prediction of the range of the dependent variables with use of the known values of other variables.

Results. The multifactorial step-by-step regression analysis of 210 various indicators identified that development of homozygous mutation of gene IL4-589C>T was associated with the inflammatory complications. Accuracy of prediction increased with addition of the data about homozygous mutation of gene TNFα-308G>A. The addition of other indicators to the selected ones did not increase the significant predictive power. The value of the multiple correlation coefficient was 0,983, the determination coefficient (R-square) – 0,966 and the level of significance of the regression model was less than 0,0000001.

Conclusion. The identification of the genotype -589T/T of the gene IL-4 and the genotype -308A/A of TNFα gene is the informative indicator of development of the inflammatory complications in fractures of the extremities.

Keywords: fractures; infectious complications; prognosis factors; gene polymorphism.

В современных условиях гнойно-воспалительные осложнения при переломах костей конечностей остаются сложной и до конца нерешенной проблемой [1-4]. В развитии, течении и исходе воспалитель-

ного процесса при травматической болезни важную роль играют многие факторы [4-6], в том числе и наследственные (генетические) [7, 8]. Развитие осложнений при переломах ведет не только к ухудшению морального и физического состояния пациента, но и к значимой экономической нагрузке при их лечении, вследствие чего изыскание методов персонализированного прогноза является приоритетным направлением современной медицины [9].

К сожалению, изучение генетических аспектов развития заболеваний и осложнений практически не нашло отражения в отечественной травматологии и ортопедии, что требует более детального их рассмотрения, в том числе и при повреждениях костей и гнойно-воспалительных осложнениях. Изыскания генов, играющих важную роль в развитии данных осложнений при травматической болезни, является перспективной задачей, решение которой способствует раскрытию новых данных о их патогенезе, что в конечном итоге позволит не только прогнозировать их развитие, но и проводить необходимые персонализированные профилактические мероприятия.

Цель исследования – на основе выявленных клинических, лабораторных и инструментальных показателей построить математическую модель прогноза и выявить персонализированные критерии развития воспалительных осложнений

у пациентов с переломами костей конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное (когортное, продольное) исследование включено 163 пациента в возрасте от 20 до 40 лет с переломами костей конечностей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита. Исследуемые лица распределены следующим образом: первую группу (n = 83) составили пациенты с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей (заживление ран первичным натяжением, снятие швов на 9–10-е сутки после операции и отсутствие каких-либо осложнений в течение 1 года). Пациенты с развитием гнойно-воспалительных осложнений объединены во вторую группу (n = 80). Данная группа объединила 2 подгруппы: первую – пациенты с нагноениями послеоперационных ран в раннем периоде (3–5-е сутки) (n = 31); вторую (n = 49) – пациенты с развитием хронического травматического остеомиелита (отмечалось заживление ран первичным натяжением, однако в позднем послеоперационном периоде, через 3 месяца после оперативного лечения, диагностирован хронический травматический остеомиелит). Контрольную группу (n = 100) составили практически здоровые лица в возрасте от 20 до 40 лет.

Исследование проводилось согласно этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2011 – поправки) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Формирование групп пациентов осуществляли в соответствии с классификацией переломов, предложенной М.Е. Мюллером с соавт. [10] (табл. 1).

Сравнивая клинические, лабораторные и инструментальные параметры в исследуемых группах, мы не выявили статистически достоверных различий между параметрами при открытых и закрытых переломах; вследствие вышесказанного данные группы объединялись только по виду развившегося осложнения.

Ранние воспалительные осложнения (3–5-е сутки после операции) характеризовались нагноением в линии перелома, осложненным периоститом, флегмонами и абсцессами околокостных мягких тканей. Диагноз хронического травматического остеомиелита верифицировали на основании клинических данных (локальная болезненность, гиперемия, припухлость вокруг места травмы, повышение температуры тела, гнойное отделяемое, наличие свищей, трофические расстройства в виде темно-коричневой пигмента-

Таблица 1
Распределение пациентов по локализации и характеру переломов (абс. ч., %)
Table 1
Distribution of patients according to location and features of fractures (abs., %)

Группы Groups		Открытые переломы Opened fractures			Закрытые переломы Closed fractures						
		IO2,	IO3,	IO4,	32	33	41	42	42	42	43
		MT1, NT1	MT1, NT1	MT1, NT1	A2	C2	C2	A2	B1	C1	A1
I (n = 83)	абс.ч. abs.	6	10	2	11	2	4	10	2	13	23
	%	7.3	12	2.4	13.3	2.4	4.8	12	2.4	15.7	27.7
II (1) (n = 31)	абс.ч. abs.	2	4	1	4	1	1	4	1	4	9
	%	6.45	12.9	3.23	12.9	3.23	3.23	12.9	3.23	12.9	29.03
II (2) (n = 49)	абс.ч. abs.	5	6	1	7	3	3	9	3	5	7
	%	10.2	12.3	2	14.3	6.1	6.1	18.4	6.1	10.2	14.3

ции кожи и рубцов и т.д.) и рентгенологической картины (отек мягких тканей, периостальное утолщение или возвышение и очаговый остеопороз, слоистый периостит, образование полостей с наличием секвестров и т.д.) [11].

Пациентам как с закрытыми, так и с открытыми переломами костей конечностей оперативное лечение выполнялось в первые 2 часа с момента поступления в стационар. При закрытых повреждениях осуществлялась открытая репозиция отломков и металлоостеосинтез (функциональный); что касается пациентов с открытыми переломами, то после проведения первичной хирургической обработки открытого перелома выполняли фиксацию аппаратами наружной фиксации и дренирование. Консервативное лечение пациентов осуществлялось согласно действующим руководствам [11, 12].

Данные клинического, лабораторного и инструментального методов исследования (210 показателей) оценивались в многомерной прогностической регрессионной модели. Параметры исследовались при поступлении в стационар, затем на 2, 5, 10 и 90-е сутки травматической болезни. Рассматриваемые анамнестические и клинические данные соответствовали рекомендуемым в диагностике переломов и осложнений [11, 12]. Лабораторные данные (материалом для исследования служила перифери-

ческая венозная кровь): показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) и лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ); цитокины (IL1 α , IL1 β , ФНО α , IL-4, IL-10, TGF α , TGF1 β), параметры адениловой (АТФ, АДФ, АМФ) и антипротеазной систем (α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин); значения системы «ПОЛ-антиоксиданты» (конъюгированные диеновые структуры, кетодиены и сопряженные триены, ТБК-активные продукты, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность). Исследование вышеуказанных данных производилось стандартными методами [13]. Для генетических изысканий выбирали точковые мутации: TNF α в позиции 308 (G>A), IL4 в позиции 589 (C>T), L-10 в позиции 592 (C>A), 819 (C>T) и 1082 (G>A). Амплификацию фрагмента исследуемых генов проводили в термоцикле (модель Ре «Бис»-M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск)). В работе использовали стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализацию продуктов амплификации выполняли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете [14]. Инструментальные методы: лазерная доплеровская флоуметрия (показатели микроциркуляторного русла); рентгенологическое исследование [12, 13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA» (Stat Soft, USA). Критерием выбора показателей в итоговую модель являлась их доступность и значимость [13]. Предсказание значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществлялось с помощью множественного регрессионного анализа (при построении многофакторной модели применялся F-критерий Фишера). За неизменяемую величину, относительно которой строилось уравнение регрессии, взято математическое выражение принадлежности к изучаемой группе. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Используемый многомерный (пошаговый с включением) регрессионный анализ выявил высокую связь генотипа -589T/T гена IL4 с развитием воспалительных осложнений у пациентов как в раннем, так и в позднем периоде травмы. Точность данного анализа значительно увеличивалась при добавлении генотипа -308A/A гена TNF α , тогда как другие показатели статистически значимого влияния на прогноз не оказали (табл. 2).

Коэффициент (K) корреляции (множественный) регистрировался на уровне 0,983, K детерминации (R²) составил 0,966, а уровень

Таблица 2
Прогностическое значение параметров в развитии ранних и поздних воспалительных осложнений при переломах костей конечностей
Table 2
Predictive significance of parameters in development of early and late inflammatory complications in fractures of extremities

R = 0.983; R ² = 0.966; скорректированный / corrected R ² = 0.964; F(5.82) = 463,7; p < 0.000000					
n = 163	β	Std. Err. of β	B	Std. Err. B	p-уров. p-value
Св. член Free term			0.462	0.055	0
-589T/T гена IL4 -589T/T of gene IL4	0.557	0.036	0.3	0.019	0
-308A/A гена TNF α -308A/A of gene TNF α	0.44	0.037	0.246	0.021	0

Примечание: n – количество наблюдений; β – регрессионный коэффициент; Std. Err. of β – стандартная ошибка β ; B – свободный член (отрезок); Std. Err. B – стандартная ошибка B; p – уровень статистической значимости (достоверен при $p \leq 0,05$).

Note: n – number of observed cases; β – regression coefficient; Std. Err. of β – standard error β ; B – free term (length); Std. Err. B – standard error B; p – level of statistical significance (reliable for $p < 0.05$).

значимости регрессионной модели составил $< 0,0000001$. Генотип $-589T/T$ гена *IL4* оказался наиболее важным прогностическим фактором при развитии как ранних (нагноения), так и поздних (остеомиелит) воспалительных осложнений при переломах (риск увеличен в 56 раз). Генотип $-308A/A$ гена *TNF α* также вносит существенный вклад в диагностику воспалительного процесса (риск повышается в 44 раза) (табл. 2).

Полученная прогностическая модель имеет достаточно высокую чувствительность и достоверность ($p < 0,0000001$). О данном факте свидетельствует не только высокая степень соответствия эмпирическим данным (R^2), линейная подчиненность факторов влияния и отклика, т.е. развития осложнения (К), но и учтенные параметры влияния на осложнения, которых выявлено всего два (скорректированный R^2 не отличается от исходного) [15].

Важность молекулярно-генетических изысканий с целью диагностики различных осложнений в современной медицине не вызывает сомнений. Так, в предыдущих исследованиях нами установлено, что

A/A генотип гена *TNF α* (G-308A) может использоваться не только в качестве неблагоприятного прогностического критерия в развитии гнойно-воспалительных осложнений в позднем послеоперационном периоде, но и в оценке тяжести их течения, поскольку у носителей мутации по гомозиготному типу отмечено более тяжелое и длительное течение раневой инфекции [14]. Аналогичные данные получены и при исследовании полиморфизма гена *IL-4* (C 589T) [16]. Однако при рассмотрении прогностической важности полученных критериев одновременно у групп пациентов как с ранними, так и с поздними воспалительными осложнениями (травматическим остеомиелитом) при переломах и включении их в множественную регрессионную модель выявлено два наиболее значимых показателя: генотип $-589T/T$ гена *IL4* и генотип $-308A/A$ гена *TNF α* , что может говорить о высокой прогностической значимости сочетания носительства данных мутантных генотипов.

Исследование молекулярно-генетических аспектов развития осложнений при патологии опорно-двигательной системы является перспективным направлением и санкционирует в будущем осуществление долгосрочного индивидуального прогноза для конкретного лица. Разработка и создание «генетического паспорта» позволит при необходимости выполнить профилактические мероприятия для предотвращения развития предполагаемого осложнения или снизить тяжесть его течения.

тальной системы является перспективным направлением и санкционирует в будущем осуществление долгосрочного индивидуального прогноза для конкретного лица. Разработка и создание «генетического паспорта» позволит при необходимости выполнить профилактические мероприятия для предотвращения развития предполагаемого осложнения или снизить тяжесть его течения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информативным показателем развития воспалительных осложнений как в раннем, так и в позднем периоде травматической болезни (в том числе и хронического травматического остеомиелита) является выявление генотипа $-589T/T$ гена *IL-4* и генотипа $-308A/A$ гена *TNF α* .

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kanakaris N, Gudipati S, Tosounidis T, Harwood P, Britten S, Giannoudis PV. The treatment of intramedullary osteomyelitis of the femur and tibia using the Reamer-Irrigator-Aspirator system and antibiotic cement rods. *Bone Joint J.* 2014; 96-B(6): 783-788.
2. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; Sep 6; (9): CD004439. An access regimen: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014191> (reference date: 02.01.2017).
3. Giannoudis PV, Harwood PJ, Kontakis G., Allami M, Macdonald D, Kay SP et al. Long-term quality of life in trauma patients following the full spectrum of tibial injury (fasciotomy, closed fracture, grade IIIb/IIIc open fracture and amputation). *Injury.* 2009; (40): 213-219.
4. Onoprienko GA, Buachidze OSh, Eremin AV, Savitskaya KI, Zubikov VS, Voloshin VP. Surgical treatment of patients with chronic purulent damage of bones and large joints of extremities. *Surgery.* 2005; (8): 29-35. Russian (Оноприенко Г.А., Буачидзе О.Ш., Еремин А.В., Савицкая К.И., Зубиков В.С., Волошин В.П. Хирургическое лечение больных с хроническим гнойным поражением костей и крупных суставов конечностей // Хирургия. 2005. № 8. С. 29-35).
5. Huang CC, Tsai KT, Weng SF, Lin HJ, Huang HS, Wang JJ et al. Chronic osteomyelitis increases long-term mortality risk in the elderly: a nationwide population-based cohort study. *BMC Geriatr.* 2016; (31): 16-72.
6. Bonneville P. Operative treatment of early infection after internal fixation of limb fractures (exclusive of severe open fractures). *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2017; Jan 2. pii: S1877-0568(16)30186-4. An access regimen: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057476> (reference date: 02.01.2017).
7. Osman AE, Mubasher M, ElSheikh NE, AlHarthi H., AlAlallah IA, Elbeshir AA et al. Investigation of polymorphisms in anti-inflammatory cytokine genes in hematogenous osteomyelitis. *Genet. Mol. Res.* 2015; (14): 16981-16986.
8. Valle-Garay E, Montes AH, Corte JR, Meana A, Fierer J, Asensi V. tPA Alu (I/D) polymorphism associates with bacterial osteomyelitis. *J. Infect. Dis.* 2013; (208): 218-23.
9. Mironov SP. A condition of orthopedic and traumatological service in the Russian Federation and the prospects of introduction of innovative technologies in traumatology and orthopedics. *Herald of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov.* 2010; (4): 10-13. Russian (Миронов С.П. Состояние ортопедо-травматологической службы в Российской Федерации и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2010. № 4. С. 10-13).
10. Muller ME, Nazarian S, Koch P. The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. Springer-Verlag Heidelberg-New York, 1996. 32 p.
11. Clinical surgery: national management: in 3 vol. Under the editorship of Savelyev VS, Kirienko AI. M.: GEOTAR-Media, 2008; Vol. 1: 864 p. Russian (Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. /под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. I. 864 с.).

12. Traumatology: the national manual. Under the editorship of Kotelnikov GP, Mironov SP. M.: GEOTAR-media, 2013. 944 p. Russian (Травматология: национальное руководство /под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 944 с.).
13. Miromanov AM, Namokonov EV. Prognostic criteria of development of complications in fractures of bones of extremities. Chita: CSMA Publ., 2014; 175 p. Russian (Миromanov А.М., Намоконов Е.В. Прогностические критерии развития осложнений при переломах костей конечностей. Чита: РИЦ ЧГМА, 2014. 175 с.).
14. Miromanov AM, Mironova OB, Trubitsyn MV, Vitkovsky YuA. Polimorfizm of the gene of TNF- α (G-308A) in patients with pyoinflammatory complications with fractures of long bones of extremities in Zabaykalsky Krai. *Zabaykalsky Medical Herald*. 2013; (1): 41-45. An access regimen: <http://chitgma.ru/zmv2> (Access date: May 20, 2013). Russian (Миromanov А.М., Миронова О.Б., Трубицын М.В., Витковский Ю.А. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае //Забайкальский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 41-45. Режим доступа: <http://chitgma.ru/zmv2>. Дата доступа: 20.05.2013).
15. Mikhalevich IM. Regression analysis (use in medical researches with application of Statistica): the manual for doctors. Irkutsk: ISMA Publ., 2012. 32 p. Russian (Михалевич И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением ППП Statistica) : пособие для врачей. Иркутск : РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. 32 с.).
16. Miromanov AM, Mironova OB, Uskov SA, Trubitsyn MV, Gusev KA. Polimorfizm of the gene of IL-4 in patients with the complicated course of fractures of long bones of extremities. *Postgraduate Medical Student*. 2013; (5.3): 434-440. Russian (Миromanov А.М., Миронова О.Б., Усков С.А., Трубицын М.В., Гусев К.А. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей //Врач-аспирант. 2013. № 5.3 (60). С. 434-440).

Сведения об авторах:

Миromanov А.М., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России, главный травматолог-ортопед Минздрава Забайкальского края, г. Чита, Россия.

Трубицын М.В., аспирант кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России, г. Чита, Россия.

Миронова О.Б., к.м.н., ассистент кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России, г. Чита, Россия.

Миromanova Н.А., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «ЧГМА» Минздрава России, г. Чита, Россия.

Адрес для переписки:

Миromanov А.М., ул. Горького, 39а, г. Чита, 672090, Россия
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Минздрава России, кафедра травматологии и ортопедии
Тел.: +7 (924) 386-18-16
E-mail: miromanov_a@mail.ru

Information about authors:

Miromanov A.M., MD, PhD, docent, chief of chair of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, chief traumatologist-orthopedist of Health Ministry of Zabaykalsky Region, Chita, Russia.

Trubitsyn M.V., postgraduate, chair of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Mironova O.B., candidate of medical science, assistant of chair of traumatology and orthopedics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Miromanova N.A., MD, PhD, docent, chief of chair of pediatric infections, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Address for correspondence:

Miromanov A.M., Gorkogo St., 39a, Chita, Russia, 672090
Chita State Medical Academy, chair of traumatology and orthopedics
Tel: +7 (924) 386-18-16
E-mail: miromanov_a@mail.ru