

УДК 616.71-007.234+616-002.4]-036.21COVID-19(048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720221-2118-122>

Можливість розвитку остеопорозу й аваскулярного некрозу на фоні пандемії COVID-19. Огляд літератури

Н. Ю. Притула, І. Ф. Федотова, М. Б. Гольбаум

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

The SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus pandemic has prompted scientific research. Hypotheses regarding its pathogenic mechanisms and treatment are formulated, unwanted consequences of the infection are determined. Objective. To provide useful information for clinicians about possible complications from the musculoskeletal system after COVID-19 for the timely application of effective methods of their prevention. Materials: Electronic databases PMC, PubMed and Scopus were used to search for the sources of information published from December 2019 to December 2021. The full text of the articles was reviewed to confirm their relevance to the stated purpose of the review. Results. Patients after a severe course of SARS-CoV-2 have a high risk of complications such as osteoporosis and avascular osteonecrosis due to a number of reasons. It is noted that hypocalcemia is considered as an indicator of the severity and progression of the course of COVID-19. Vitamin D deficiency increases the risk of contracting COVID-19 and is associated with increased severity and mortality from the infection. Decreased proliferation and differentiation of osteoblasts can provoke elevated levels of cytokines under cytokine storm conditions. Hypoxia caused by SARS-CoV-2 is an important factor in increasing the differentiation and activity of osteoclasts and, accordingly, increasing osteoresorption. The relationship between the development of avascular osteonecrosis and long-term use of high doses of corticosteroids in patients with severe acute respiratory syndrome has been established. Conclusions. Research of musculoskeletal complications after COVID-19 is ongoing for correct forecasting and effective prevention. The use of corticosteroids in the treatment of patients with COVID-19 should be considered. It is necessary to pay attention to the diagnosis of osteoporosis, since there are many risk factors for increased bone fragility in hospitalized patients. Patients suffering from the effects of COVID-19 will need a comprehensive recovery and rehabilitation treatment plan. Key words: COVID-19, osteoporosis, avascular osteonecrosis, corticosteroids, long-term consequences.

Пандемія коронавірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) спонукала до проведення наукових досліджень. Сформульовано гіпотези щодо його патогенетичних механізмів і лікування, визначено небажані наслідки інфекції. Мета. Надати корисну для клініцистів інформацію про можливі ускладнення з боку опорно-рухової системи після перенесеного COVID-19 для вчасного застосування ефективних методів їхньої профілактики. Методи. Електронні бази даних PMC, PubMed і Scopus використано для пошуку джерел інформації, опублікованих із грудня 2019 до грудня 2021 року. Переглянуто повний текст статей, щоб підтвердити їхню відповідність зазначеній меті огляду. Результати. Пацієнти після важкого перебігу SARS-CoV-2 мають високий ризик виникнення таких ускладнень, як остеопороз і аваскулярний остеонекроз, що обумовлено низкою причин. Відмічено, що гіпокальціємію розглядають як показник тяжкості й прогресування перебігу COVID-19. Дефіцит вітаміну D збільшує ризик зараження на COVID-19 і пов'язаний із тяжкістю та зростанням смертності від інфекції. Зменшення проліферації та диференціації остеобластів може спровокувати підвищений рівень цитокінів за умов цитокінового шторму. Гіпоксія, спричинена SARS-CoV-2, є важливим чинником підвищення диференціації й активності остеокластів і, відповідно, посилення остеорезорбції. Установлено взаємозв'язок між розвитком аваскулярного остеонекрозу та тривалим застосуванням високих доз кортикостероїдів у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним синдромом. Висновки. Тривають дослідження щодо ускладнень із боку опорно-рухової системи після COVID-19 для коректного прогнозування й ефективної профілактики. Використовувати кортикостероїди в лікуванні пацієнтів із COVID-19 слід зважено. Необхідно приділяти увагу діагностиці остеопорозу, оскільки в госпіталізованих пацієнтів є багато чинників ризику підвищеної крихкості кісток. Хворим із наслідками інфекції COVID-19 знадобиться комплексний план відновлення та реабілітаційного лікування.

Ключові слова. COVID-19, остеопороз, аваскулярний остеонекроз, кортикостероїди, дострокові ускладнення

Вступ

Пандемія коронавірусу (SARS-CoV-2) (COVID-19) викликала безпрецедентну реакцію світової наукової спільноти. Були сформульовані різні гіпотези щодо його патогенетичних механізмів і лікування. Епідемія COVID-19 спричинила великі проблеми для медичної допомоги пацієнтам зі захворюваннями опорно-рухової системи, такі як догоспітальна допомога, невідкладна діагностика та лікування, хірургічні втручання, анестезія, а також пери- і післяопераційне ведення [1]. На сьогодні все більше уваги приділяють ускладненням після COVID-19, які можуть вплинути на життя та здоров'я пацієнтів. Опубліковано безліч повідомлень про довгострокові наслідки інфекції, які зачіпають і кістково-м'язову систему [2, 3]. У поданій статті наведено огляд літератури стосовно можливості розвитку остеопорозу й аваскулярного некрозу кісток після перенесеного COVID-19.

Мета: надати корисну для клініцистів інформацію про можливі ускладнення з боку опорно-рухової системи після перенесеного COVID-19 для вчасного застосування ефективних методів їхньої профілактики.

Матеріал і методи

Три електронні бази даних (PMC, PubMed і Scopus) використано для пошуку відповідних джерел інформації, опублікованих у період із грудня 2019 до грудня 2021 року. Додаткові роботи виявлені шляхом аналізу пристатейної літератури у вибраних статтях. Переглянуто повний текст статей, щоб підтвердити їхню відповідність зазначеній меті огляду.

Результати та їх обговорення

Остеопороз

Через пріоритетність надання невідкладних послуг і відкладення планової допомоги лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема й остеопорозу, ускладнене, оскільки ресурси перерозподілені на боротьбу з пандемією. Остеопоротичний перелом значно впливає на фізичний, фінансовий і психосоціальний статус людини, а також осіб, які доглядають за ними [4]. Хоча через карантинні обмеження госпіталізація з приводу переломів значно зменшилась [5, 6], необхідно враховувати можливість розвитку остеопорозу та підвищення випадків переломів у майбутньому.

Госпіталізовані пацієнти з COVID-19 мають безліч чинників, які провокують крихкість кісток із високим ризиком переломів. Наявна інформа-

ція свідчить про те, що у більшості хворих віком понад 60 років діагностовано принаймні одну супутню патологію (ішемічна хвороба серця, цукровий діабет тощо) [7], підвищення рівня прозапальних цитокінів (CXCL10, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, та TNF- α) [8]. Дослідження свідчать про можливу роль рівня кальцію як корисного лабораторного маркера агресивності захворювання, який можна легко оцінити в надзвичайних ситуаціях, допомагаючи клініцистам прогнозувати тяжкість захворювання пацієнтів із COVID-19 [9, 10]. Нині гіпокальціємію розглядають як показник тяжкості та прогресування перебігу COVID-19 [9, 11, 12].

Відносно впливу дефіциту або недостатності вітаміну D на перебіг захворювання виявлено суперечливу інформацію. Визначено, що рівень загального 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) в сироватці крові менш ніж 12 нг/мл (< 30 нМ) асоціюється з вищим ризиком використання штучної вентиляції легень (ШВЛ) та смерті [11]. Унаслідок проведення системного аналізу літератури (28 досліджень) встановлено, що дефіцит вітаміну D збільшує ризик зараження на COVID-19, а також пов'язаний із тяжкістю та підвищеним рівнем смертності від інфекції [13]. Автори підтверджують, що для підтримки нормального рівня 25(OH)D необхідно призначати вітамін D (від 1000 до 2000 МО на добу) підліткам і дорослим із груп ризику. В основі дії вітаміну D лежить вплив на патогенез цитокінового шторму в пацієнтів із COVID-19, який розглядають як основний чинник ризику летального результату. Крім того, дефіцит вітаміну D є одним із основних чинників ризику, якій впливає на розвиток остеопорозу. Недостатній рівень цього вітаміну в крові призводить до зниження всмоктування кальцію, підвищення рівня паратгормону з вторинною активацією ремоделювання кістки, мобілізацією кальцію з кісток, що виступає як механізм втрати кісткової тканини.

Взаємодія глікопротеїну SARS-CoV-2 із рецептором дипептидилпептидази-4 людини (DPP-4/CD26) може бути важливим чинником вірулентності. Експресію рецепторів DPP-4/CD26 можна зменшити *in vivo* шляхом корекції гіповітамінозу D, що також свідчить про те, що оптимізація статусу вітаміну D може покращити результати лікування пацієнтів із COVID-19 [14].

Проте опубліковано результати дослідження (залучено 445 пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19), в якому не виявлено взаємозв'язку між рівнями вітаміну D і тяжкістю перебігу

захворювання. Натомість автори зазначили, що гіпокальціємія є надійним маркером важкого прогресування інфекції COVID-19 [12].

Необхідно враховувати вплив зниження інших показників на стан кісткової тканини. Додаткові чинники, а саме: тривала іммобілізація, втрата м'язової маси та лікування високими дозами глюкокортикоїдів, можуть посилити резорбцію й, відповідно, призвести до втрати кісткової маси та підвищення ймовірності падінь, що провокують переломи в людей похилого віку [15].

Зважаючи на дані, отримані за період пандемії COVID-19, слід приділяти пильну увагу діагностиці остеопорозу. Зокрема, оцінювати ризики виникнення перелому, вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини та використовувати біохімічні маркери кісткового метаболізму (сироватковий кальцій, 25(OH)D, сироватковий N-термінальний пропептид проколлагену 1-го типу (PINP) [16].

Аваскулярний остеонекроз

Аваскулярний остеонекроз може бути ідіопатичним або пов'язаним із низкою захворювань — травмами, серповидноклітинною анемією, васкулітом тощо. Рання діагностика важлива, оскільки своєчасно проведена терапія може зупинити прогресування стану та запобігти подальшому розвитку аваскулярного остеонекрозу [17]. Зменшення проліферації та диференціації остеобластів спровоковано підвищенням рівня цитокінів [18]. Імовірними причинами розвитку аваскулярного некрозу можуть бути: надмірне вживання кортикостероїдів, гіперкоагуляція та підвищена резорбція кісток. Існує декілька механізмів впливу SARS-CoV-2 на резорбцію кістки. Одним із них є ангіотензин, що перетворює фермент-2 (ACE-2), мембранний білок розташований на плазматичній мембрані, який є точкою входу в клітини. Він експресується в більшості тканин, зокрема й у компактній і губчастій кістках.

Гіпоксія, спричинена SARS-CoV-2, є важливим чинником підвищення диференціації й активності остеокластів і, відповідно, посилення остеорезорбції: збільшує експресію проостеокластних цитокінів, таких як активатор рецептора ліганду ядерного фактора-В (RANKL), фактора росту ендотелію судин (VEGF), макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), індукованого гіпоксією фактора (HIF-1) [19]. Водночас порушується диференціація остеобластів.

Наведені чинники пов'язані з COVID-19 і можуть призвести до розвитку аваскулярного остеонекрозу.

Під час пандемії SARS-CoV-1 у 2003 році пацієнти отримували дуже високі дози кортикостероїдів. Результати дослідження свідчать, що, хоча тривале використання стероїдів може завдати шкоди кісткам, короткострокове застосування має обмежений ефект. Велика кількість хворих на SARS-CoV-1 відчували артралгію великих суглобів без будь-яких відхилень, здебільшого, на магнітно-резонансному зображенні. Основними скелетно-м'язовими ускладненнями SARS-CoV-1 були остеонекроз і зниження кісткової маси, які виникли не через власне захворювання, а внаслідок тривалого лікування високими дозами стероїдів [20]. У 2009 році завершено трирічне дослідження, в якому розглянуто взаємозв'язок між розвитком аваскулярного остеонекрозу і лікуванням кортикостероїдами, які призначали пацієнтам із тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS) [21]. У 39 % хворих аваскулярний остеонекроз стегнової кістки розвинувся протягом 3–4 міс. після початку лікування. Ще два випадки аваскулярного остеонекрозу кульшового суглоба були помічені через рік, а 11 випадків цього захворювання діагностовано через 3 роки — 1 кульшового суглоба, 10 — іншої локалізації. Загалом у 58 % когорти встановлено аваскулярний остеонекроз після 3 років спостереження. Єдиним чинником, який пов'язано з аваскулярним остеонекрозом у кульшовому суглобі, була загальна доза отриманих кортикостероїдів. Ці дані дозволяють припустити, що призначення цих препаратів для лікування COVID-19 може призвести до виникнення аваскулярного остеонекрозу у пацієнтів [22].

А. Sulewski та співавт. [23] у дослідження включили групу з 10 осіб із COVID-19, в яких розвинулися симптоми дисфункції суглобів, класифіковані як аваскулярний некроз кістки, підтверджені за допомогою магнітно-резонансних зображень. При цьому критеріями виключення були: попередня травма враженого суглоба, лікування стероїдами та важкі хронічні захворювання (цукровий діабет і гіпертонія не були критеріями виключення). Автори дійшли висновку, що SARS-CoV-2 може вражати кістки зі симптомами аваскулярного остеонекрозу через 1–3 тижні після зараження. Необхідно коригувати патологію за допомогою медикаментозного лікування або, за умов діагностованої кінцевої стадії аваскулярного некрозу, провести ендопротезування.

Інші фахівці повідомили про 3 пацієнтів, в яких середня доза стероїду, еквівалентного преднізолону, становила 758 мг (400–1250 мг).

У одного з них аваскулярний остеонекроз стегнової кістки розвинувся після діагностики COVID-19 та загальної дози кортикостероїдів 1250 мг (внутрішньовенне введення метилпреднізолону 80 мг на добу протягом 9 днів, далі — 350 мг преднізолону перорально протягом 28 днів) через 45 днів; у другого хворого після перорального введення дексаметазону протягом 10 днів (60 мг, що еквівалентно 400 мг преднізолону) — через 57 днів, у третього — після внутрішньовенного введення метилпреднізолону (500 мг, еквівалентно 625 мг преднізолону) — 45 днів. Медикаментозна терапія бісфосфонатами дала змогу уникнути хірургічного втручання [24].

Щоб запобігти індукованому стероїдами аваскулярному остеонекрозу, ці препарати слід розглядати лише для пацієнтів, які перенесли септичний шок або в критичних випадках [25]. Особам із ранньою стадією аваскулярного остеонекрозу рекомендовано фізіотерапію та комбіновану фармакотерапію з призначенням бісфосфонатів [26].

Висновки

Інформація, наведена в огляді літератури, свідчить, що пацієнти, які перенесли SARS-CoV-2 із важким перебігом, мають високий ризик виникнення таких ускладнень, як остеопороз та аваскулярний остеонекроз. Незважаючи на дискусії щодо плюсів і мінусів використання кортикостероїдів для лікування коронавірусної хвороби, беззаперечним фактом є те, що тривале їхнє використання у високих дозах призводить до виникнення аваскулярного остеонекрозу [27]. Тому ми закликаємо до розумного застосування кортикостероїдів під час лікування хворих на COVID-19 і не рекомендуємо їх як рутинну терапію. Також необхідно приділяти пильну увагу діагностиці остеопорозу, оскільки в госпіталізованих пацієнтів є багато чинників, що можуть провокувати підвищену крихкість кісток. Хворим, які страждають від середньострокових і довгострокових наслідків інфекції COVID-19, знадобиться комплексний план відновлення та реабілітаційного лікування для їхнього подолання. На сьогодні тривають дослідження ускладнень із боку опорно-рухової системи для коректнішого прогнозування й ефективної профілактики.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Guideline for diagnosis and treatment of spine trauma in the epidemic of COVID-19 / Y. L. Wang, F. Z. Zhu, L. Zeng [et al.] // Chinese Journal of Traumatology. — 2020. — Vol. 23 (4). — P. 196–201. — DOI: 10.1016/j.cjtee.2020.06.003.
- Musculoskeletal Consequences of COVID-19 / N. P. Disser, A. J. De Micheli, M. M. Schonk [et al.] // The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume. — 2020. — Vol. 102 (14). — P. 1197–1204. — DOI: 10.2106/JBJS.20.00847.
- Avascular Necrosis Bone Complication after Active COVID-19 Infection: Preliminary Results / A. Sulewski, D. Sieron, K. SzylukMedicina (Kaunas). — 2021. — Vol. 57(12). — Article ID: 1311. — DOI: 10.3390/medicina57121311.
- Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 / E. W. Yu, E. Tsourdi, B. L. Clarke [et al.] // The Journal of Bone and Mineral Research. — 2020. — Vol. 35(6). — P. 1009–1013. — DOI: 10.1002/jbmr.4049.
- Impact of the COVID-19 Pandemic on an Emergency Traumatology Service: Experience at a Tertiary Trauma Centre in Spain / J. H. Nunez, A. Sallent, K. Lakhani [et al.] // Injury. — 2020. — Vol. 51(7). — P. 1414–1418. — DOI: 10.1016/j.injury.2020.05.016.
- Effect of statewide social distancing and stay-at-home directives on orthopaedic trauma at a Southwestern Level 1 Trauma Center During the COVID-19 Pandemic / R. J. Lubbe, J. Miller, C. A. Roehr[et al.] // Journal of Orthopaedic Trauma. — 2020. — Vol. 34(9). — P. e343–e348. — DOI: 10.1097/BOT.0000000000001890.
- Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // JAMA. — 2020. — Vol. 323 (20). — P. 2052–2059. — DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Liu [et al.] // EBioMedicine. — 2020. — Vol. 55. — Article ID: 102763. — DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- Retrospective case-control study to evaluate hypocalcaemia as a distinguishing feature of COVID-19 compared with other infective pneumonias and its association with disease severity / M. Mehta, H. Ghani, F. Chua [et al.] // BMJ Open. — 2021. — Vol. 11 (12). — Article ID : e053810. — DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053810.
- Hypocalcaemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications / L. di Filippo, M. Doga, S. Frara, A. Giustina // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. — 2022. — Vol. 23 (2). — P. 299–308. — DOI: 10.1007/s11154-021-09655-z.
- Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients / A. Radujkovic, T. Hippchen, S. Tiwari-Heckler [et al.] // Nutrients. — 2020. — Vol. 12 (9). — Article ID: 2757. — DOI: 10.3390/nu12092757.
- Serum calcium and Vitamin D levels: correlation with severity of COVID-19 in hospitalized patients in Royal Hospital, Oman / W. Osman, F. Al Fahdi, I. Al Salmi [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2021. — Vol. 107. — P. 153–163. — DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.050.
- COVID-19 and Vitamin D- a Systematic Review / T. Jordan, D. Siuka, N. K. Rotovnik, M. Pfeifer // ZdravstvenoVarstvo. — 2022. — Vol. 61(2). — P. 124–132. — DOI: 10.2478/sjph-2022-0017.
- McCartney D. M. Optimisation of Vitamin D status for enhanced immuno-protection against Covid-19 / D. M. McCartney, D. G. Byrne // Irish Medical Journal. — 2020. — Vol. 113 (4). — ArticleID: 58
- Managing fragility fractures during the COVID-19 pandemic / N. Napoli, A. L. Elderkin, D. P. Kiel, S. Khosla // Nature Reviews Endocrinology. — 2020. — Vol. 16 (9). — P. 467–468. — DOI: 10.1038/s41574-020-0379-z.
- Diagnosis and management of osteoporosis during COVID-19: systematic review and practical guidance / G. Hampson,

- M. Stone, J. R. Lindsay [et al.] // *Calcified Tissue International*. — 2021. — Vol. 109 (4). — P. 351–362. — DOI: 10.1007/s00223-021-00858-9.
17. Imaging of avascular necrosis of bone / H. Imhof, M. Breitenseher, S. Trattig [et al.] // *European Radiology*. — 1997. — Vol. 7(2). — P. 180–186. — DOI: 10.1007/s003300050131.
 18. Griffith J. F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome/ J. F. Griffith // *Semin Musculoskeletal Radiol*. — 2011. — Vol. 15 (5). — P. 554–560. — DOI: 10.1055/s-0031-1293500.
 19. Dysimmunity and inflammatory storm: Watch out for bone lesions in COVID-19 infection / Huaqiang Tao, Gaoran Ge, Wenming Li [et al.] // *Medical Hypotheses*. — 2020. — Vol. 145. — Article ID: 110332. — DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110332.
 20. Reduced bone mineral density in male Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) patients in Hong Kong / E. M. Lau, F. W. Chan, D. S. Hui [et al.] // *Bone*. — 2005. — Vol. 37 (3). — P. 420–424. — DOI: 10.1016/j.bone.2005.04.018.
 21. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study / H. Lv, S. J. de Vlas, W. Liu [et al.] // *Tropical Medicine & International Health*. — 2009. — Vol. 14 Suppl 1 (Suppl 1). — P. 79–84. — DOI: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x.
 22. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment of COVID-19-experience and lessons from the SARS Epidemic/ S. Zhang, C. Wang, L. Shi, Q. Xue // *Drug Design, Development and Therapy*. — 2021. — Vol. 15. — P. 983–995. — DOI: 10.2147/DDDT.S298691.
 23. Avascular necrosis bone complication after active COVID-19 infection: preliminary results/ A. Sulewski, D. Sieron, K. Szyluk [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2021. — Vol. 57 (12). — Article ID: 1311. — DOI: 10.3390/medicina57121311.
 24. Agarwala S. R. Avascular necrosis as a part of long COVID-19 / S. R. Agarwala, M. Vijayvargiya, P. Pandey // *BMJ Case Rep*. — 2021. — Vol. 14 (7). — Article ID: e242101. — DOI: 10.1136/bcr-2021-242101.
 25. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia / L. Shang, J. Zhao, Y. Hu [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395 (10225). — P. 683–684. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
 26. Combined pharmacotherapy for osteonecrosis of the femoral head after severe acute respiratory syndrome and interstitial pneumonia: two and a half to fourteen year follow-up/ W. Wang, N. Zhang, W. Guo, F. Gao // *International Orthopaedics*. — 2018. — Vol. 42 (7). — P. 1551–1556. — DOI: 10.1007/s00264-018-3907-x.
 27. Banerjee I. Corticosteroid induced avascular necrosis and COVID-19: The drug dilemma / I. Banerjee, J. Robinson, B. Sathian // *Nepal Journal of Epidemiology*. — 2021. — Vol. 11 (3). — P. 1049–1052. — DOI: 10.3126/nje.v11i3.39309.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2022

THE POSSIBILITY OF OSTEOPOROSIS AND AVASCULAR NECROSIS CAUSED BY THE COVID-19 PANDEMIC. ANALYSIS OF LITERATURE

N. Yu. Prytula, I. F. Fedotova, M. B. Golbaum

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Nataliya Prytula, MD: natpryt@ukr.net

✉ Inga Fedotova, DMSci: ibolokadze@ukr.net

✉ Maksym Golbaum, MD: golbaymplaymarket@gmail.com