

УДК 616.718.41-018.3-002.4-053.2-085
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

Научная статья



Перспективы применения терапии бисфосфонатами у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, протекающей с признаками остеоартрита. Предварительные результаты моноцентрового исследования

А.Н. Кожевников^{1, 2}, Д.Б. Барсуков¹, П.И. Бортулёв¹, С.А. Брайлов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса — мультифакторное заболевание, при котором механизм формирования очага некроза носит невоспалительный аваскулярный характер. В некоторых случаях заболевание у детей протекает более агрессивно с признаками остеоартрита. Такой вариант течения болезни Легга – Кальве – Пертеса проявляется активным воспалением костной ткани и артритом, что часто приводит к выраженной деформации головки бедренной кости и развитию раннего коксартроза. В настоящее время проблема лечения остеоартрита у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса не решена в связи с низкой эффективностью нестероидных противовоспалительных средств. Терапия подавления активности остеокластов при помощи бисфосфонатов у взрослых с идиопатическим асептическим некрозом головки бедренной кости признана патогенетически обоснованной. Использование бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, сопровождающейся признаками остеоартрита, не изучено.

Цель — оценить эффективность и безопасность применения бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, протекающей с признаками остеоартрита.

Материалы и методы. Основу исследования составили данные лечения 14 детей (средний возраст детей — $7,5 \pm 2,4$ года, 71,4 % девочки) с болезнью Легга – Кальве – Пертеса (на стадии импрессионного перелома) и активным остеоартритом тазобедренного сустава. Все дети имели артрит, торпидный к терапии нестероидными противовоспалительными средствами, длительностью не менее 3 мес. В лечении использовали ибандроновую кислоту в дозе 1,0 мг на инфузию детям до 7 лет, в дозе 1,5 мг детям старше 7-летнего возраста с кратностью введения каждые 3 мес. Исследование включало пять последовательных инфузий. Результаты лечения оценивали через 6, 12, 18 мес. на основании совокупной динамики клинических, инструментальных и лабораторных данных. Для определения степени активности остеоартрита была применена модифицированная шкала SCORING OF HIP MRI FOR JIA.

Результаты. У всех детей болевой синдром тазобедренного сустава уменьшился уже после первой инфузии ибандроновой кислоты. Неактивная стадия остеоартрита на фоне использования бисфосфонатов была достигнута у 78,5 % (11) детей после трех последовательных инфузий, у 21,5 % (3) — после четырех введений препарата. Постинфузионные реакции отмечены у 85,7 % (12) детей на начальном этапе лечения бисфосфонатами и носили кратковременный характер. Показатели скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови у детей с остеоартритом не выходили за рамки референсных значений. Недостаточность 25-ОН витамина D выявлена лишь у 28,5 % (4) пациентов на момент диагностики остеоартрита.

Заключение. Применение бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, протекающей с остеоартритом, можно рассматривать как инновационный патогенетически обоснованный метод лечения. Полученные данные указывают на перспективность использования бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса. Требуются дальнейшие наблюдения изучаемой группы детей для оценки отдаленных результатов.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости; болезнь Легга – Кальве – Пертеса; синовит; остеоартрит; бисфосфонаты.

Как цитировать

Кожевников А.Н., Барсуков Д.Б., Бортулёв П.И., Брайлов С.А. Перспективы применения терапии бисфосфонатами у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, протекающей с признаками остеоартрита. Предварительные результаты моноцентрового исследования // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2024. Т. 12. № 4. С. 463–472. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

Рукопись получена: 25.09.2024

Рукопись одобрена: 24.10.2024

Опубликована online: 12.12.2024



DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

Journal Article

Potential use of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease with signs of osteoarthritis. Interim results from a single-center study

Aleksey N. Kozhevnikov^{1,2}, Dmitrii B. Barsukov¹, Pavel I. Bortulev¹, Sergey A. Braylov¹¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Legg–Calvé–Perthes disease is a multifactorial disease with a non-inflammatory and avascular mechanism of necrotic lesions. In some cases, children may have more aggressive disease with signs of osteoarthritis. This variant of Legg–Calvé–Perthes disease is characterized by active inflammation of the bone tissue and arthritis, often leading to severe deformity of the femoral head and early coxarthrosis. The problem of treating osteoarthritis in children with Legg–Calvé–Perthes disease is not solved due to the low effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Osteoclast inhibition therapy with bisphosphonates in adults with idiopathic aseptic necrosis of the femoral head has been pathogenetically accepted. The use of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease and osteoarthritis has not been evaluated. **AIM:** The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease who presented with signs of osteoarthritis.

MATERIALS AND METHODS: The study used data on the treatment of 14 children (mean age 7.5 ± 2.4 years, 71.4% girls) with Legg–Calvé–Perthes disease (at the impression fracture stage) and active hip osteoarthritis. All children had torpid arthritis refractory to NSAID therapy and present for at least 3 months. Treatment included ibandronic acid at 1.0 mg and 1.5 mg per infusion every 3 months in children younger than 7 years old and older than 7 years old, respectively. Five consecutive infusions were performed in the study. Treatment outcomes were assessed at 6, 12, and 18 months based on combined clinical, imaging, and laboratory changes. A modified SCORING OF HIP MRI FOR JIA score was used to assess osteoarthritis activity.

RESULTS: All children showed a decrease in hip pain after the first infusion of ibandronic acid. The inactive phase of osteoarthritis during bisphosphonate treatment was achieved in 78.5% (11) of children after three consecutive infusions and in 21.5% (3) of children after four infusions. Post-infusion reactions were reported in 85.7% (12) of children during the initial phase of bisphosphonate treatment and were transient. Serum erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels were within reference ranges in children with osteoarthritis. Only 28.5% (4) of patients were found to have 25(OH)Vitamin D deficiency at the time of osteoarthritis diagnosis.

CONCLUSIONS: The use of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease and osteoarthritis can be considered an innovative pathogenetic treatment option. The data obtained suggest the potential for the use of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease. Further follow-up of children in the study group is needed to assess long-term outcomes.

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head; Legg–Calvé–Perthes disease; synovitis; osteoarthritis; bisphosphonates.

To cite this article

Kozhevnikov AN, Barsukov DB, Bortulev PI, Braylov SA. Potential use of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease with signs of osteoarthritis. Interim results from a single-center study. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(4):463–472. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

Received: 25.09.2024

Accepted: 24.10.2024

Published online: 12.12.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

研究文章

使用双膦酸盐治疗伴有骨关节炎表现的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童的前景: 单中心研究的初步结果

Aleksey N. Kozhevnikov^{1,2}, Dmitrii B. Barsukov¹, Pavel I. Bortulev¹, Sergey A. Braylov¹¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

摘要

背景。莱格-卡尔维-佩尔特斯病是一种多因素疾病,其坏死病灶形成机制被认为是无炎性缺血性病变。在某些情况下,病程更加严重,儿童可能出现伴有骨关节炎的表现。这种病程特征包括活跃的骨组织炎症和滑膜炎,常导致股骨头显著变形及早发性髋关节骨关节炎。目前,由于非甾体抗炎药(NSAIDs)的疗效有限,治疗伴骨关节炎的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童仍是一个未解决的问题。在成人中,通过双膦酸盐抑制破骨细胞活性的治疗方法被证明对特发性股骨头无菌性坏死具有病理生理学意义。然而,双膦酸盐在伴骨关节炎的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童中的应用尚未被研究。

研究目的。评估双膦酸盐治疗伴骨关节炎的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童的疗效和安全性。

材料与方法。本研究包括14名儿童(平均年龄 7.5 ± 2.4 岁,71.4%为女孩),均处于印压性骨折阶段,并伴有髋关节活跃性骨关节炎。这些儿童对非甾体抗炎药治疗的关节炎反应迟钝,病程不少于3个月。治疗方案:7岁以下儿童:每次剂量为1.0 mg的伊班膦酸;7岁以上儿童:每次剂量为1.5 mg;静脉输注频率:每3个月一次,共进行5次输注。评估指标:临床、影像学 and 实验室数据的综合动态评估;在治疗的6、12、18个月记录结果;骨关节炎活动程度使用改良SCORING OF HIP MRI FOR JIA量表进行评估。

结果。疼痛改善:所有儿童在第一次输注伊班膦酸后髋关节疼痛症状均有所减轻。骨关节炎非活动性阶段:78.5% (11名)儿童在三次连续输注后达到非活动性阶段;其余21.5% (3名)儿童在四次输注后达到相同阶段。输注后反应:85.7% (12名)儿童在治疗初期阶段出现短暂的输注后反应。实验室指标:血清中的红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均未超出参考范围。维生素D状态:在确诊骨关节炎时,仅28.5% (4名)患者表现出25-OH维生素D不足。

结论。双膦酸盐治疗伴骨关节炎的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童可被视为一种创新且病理生理学上有依据的治疗方法。本研究初步结果显示,双膦酸盐在缓解症状和控制骨关节炎活动性方面具有前景。然而,需对研究组儿童进行长期随访,以进一步评估其疗效和安全性。

关键词:股骨头无菌性坏死;莱格-卡尔维-佩尔特斯病;滑膜炎;骨关节炎;双膦酸盐。

引用本文

Kozhevnikov AN, Barsukov DB, Bortulev PI, Braylov SA. 使用双膦酸盐治疗伴有骨关节炎表现的莱格-卡尔维-佩尔特斯病儿童的前景: 单中心研究的初步结果. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2024;12(4):463–472. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS636471>

收到: 25.09.2024

接受: 24.10.2024

发布日期: 12.12.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Легга – Кальве – Пертеса (БЛКП) причислена к одному из наиболее часто встречаемых и тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата в детском возрасте, течение которого нередко приводит к развитию коксартроза и потере функций сустава. В основе заболевания лежат механизмы аваскулярного формирования очага остеонекроза, которые до конца не изучены [1]. Заболевание протекает поэтапно — от начальной фазы развития некроза головки бедренной кости, через стадию импрессионного перелома к процессу новообразования костной ткани [2]. Исход заболевания более благоприятен при условии своевременного полноценного лечения [3]. Однако в некоторых случаях у детей, несмотря на правильность терапии, болезнь протекает в более агрессивной форме с признаками остеоартрита. Такой вариант течения БЛКП проявляется хроническим воспалением костной ткани и артритом (синовитом) тазобедренного сустава на стадии формирования и разгара очага остеонекроза [4]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в большинстве случаев не влияет на течение заболевания и не предотвращает развития деформации головки бедренной кости [5]. Неудовлетворенность результатами традиционных методов лечения послужила поводом для поиска новых терапевтических моделей воздействия на течение остеоартрита у детей с БЛКП.

БЛКП — наиболее частая разновидность асептического некроза головки бедренной кости у детей (АНГБК) [6]. Распространенность АНГБК составляет 0,4–29 на 100 000 детей различных этнических групп. При БЛКП чаще страдают мальчики. В большинстве случаев поражение — одностороннее (85–90 %) [7]. Считается, что транзиторный синовит на начальной стадии формирования очага остеонекроза является частой составляющей течения БЛКП. Однако в ряде случаев синовит может приобретать признаки хронического артрита с воспалением костной ткани, причины которого неизвестны [8]. Одним из механизмов развития хронического воспалительного процесса тазобедренного сустава может быть неконтролируемая гиперактивность остеокластов очага некроза, которая сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [9]. Такой вариант течения заболевания следует расценивать как остеоартрит, терапия которого в настоящее время не разработана. В большинстве случаев пролонгированный прием НПВС не приносит ожидаемого эффекта, что может приводить к затяжному течению заболевания [10]. Применение иммуноподавляющей терапии не считается обоснованным в силу того, что признаки остеоартрита не отвечают критериям диагностики такого заболевания, как ювенильный идиопатический артрит [11]. Затяжное течение остеоартрита может способствовать увеличению объема очага некроза, грубой деформации головки бедренной кости, кроме того, воспалительный процесс не позволяет проводить

своевременное хирургическое лечение [12]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что терапия с применением бисфосфонатов (БФ-терапия) у взрослых с идиопатическим АНГБК способствовала стиханию воспалительного процесса. БФ-терапия препятствовала дальнейшему прогрессированию деформации головки бедренной кости, приводила к уменьшению болевого синдрома и улучшению функции тазобедренного сустава [13]. Клинические исследования применения БФ-терапии у детей с БЛКП, по данным отечественных и зарубежных источников, в настоящее время не представлены [14].

Цель — оценить эффективность и безопасность применения бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса, протекающей с признаками остеоартрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 14 детей (71,4 % девочки) с БЛКП, сопровождающейся признаками остеоартрита, которые получали лечение в НМИЦ детской травматологии и ортопедии им Г.И. Турнера в период 2022–2024 гг. На момент включения в исследование у всех детей диагностирована БЛКП в стадии импрессионного перелома, течение которой сопровождалось МР-признаками трабекулярного отека костной ткани и «активного» хронического синовита (рис. 1). Все дети имели артрит, торпидный к терапии НПВС, длительностью не менее 3 мес. Протокол лечения включал применение пяти последовательных инфузий препарата из группы бисфосфонатов — ибандроновой кислоты. Доза ибандроновой кислоты варьировала в зависимости от возраста и составила для детей до 7-летнего возраста 1,0 мг, старше 7 лет — 1,5 мг на инфузию. Инфузии ибандроновой кислоты осуществляли с интервалом

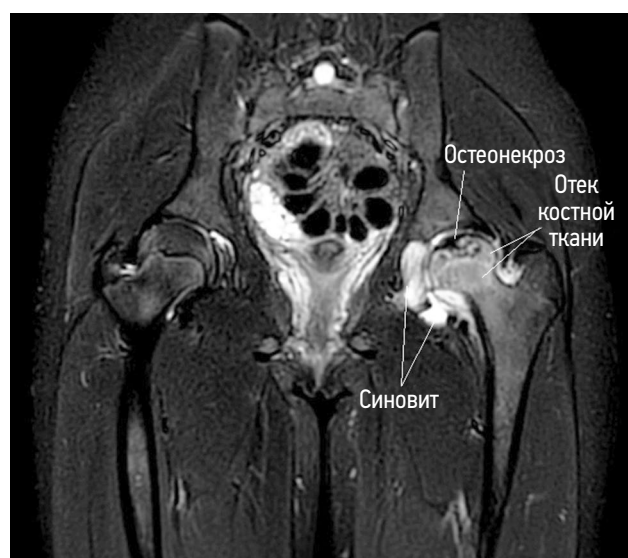


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма: II стадия остеохондропатии головки бедренной кости слева с признаками остеоартрита; в режиме STIR определяются обширная зона деструкции головки бедренной кости, реактивный трабекулярный отек головки и шейки, явления хронического синовита

3 мес. БФ-терапию в обязательном порядке включали в структуру комплексного восстановительного лечения, которое состояло из лечебной гимнастики, противовоспалительных физиотерапевтических процедур, а также соблюдения ортопедического режима с исключением осевой нагрузки на пораженную конечность. Эффективность и переносимость терапии оценивали по результатам динамического наблюдения за пациентами через 3, 6, 9, 12 и 18 мес. от начала терапии. Клиническая часть протокола исследования предполагала объективный осмотр пациента, определение степени ограничения амплитуды движений в тазобедренном суставе, оценку выраженности болевого синдрома согласно визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), суставному индексу боли Ричи (RAI) и их динамики [15].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики были второй составной частью протокола исследования. Рентгенографию тазобедренных суставов в переднезадней проекции и в проекции Lauenstein выполняли непосредственно перед началом лечения, а также через 3, 6, 12 и 18 мес. от начала БФ-терапии, что позволяло определить стадию заболевания (оценивали по классификации Рейнберга) и форму головки бедренной кости. Форму головки бедренной кости оценивали по соотношению ее минимального и максимального радиусов при помощи трафарета Mose с концентрическими окружностями, нанесенными на расстоянии 2 мм друг от друга. Трафарет накладывали на рентгенограмму в переднезадней проекции таким образом, чтобы вокруг контура головки бедренной

кости оказалась описана соответствующая окружность минимального диаметра. При значениях указанного соотношения более 0,95 хрящевую модель считали сферической, при значениях 0,95–0,86 диагностировали I степень деформации, при значениях 0,85–0,76 — II степень, а при значениях 0,75 и менее — III степень. Кроме того, для оценки степени активности остеоартрита, расчета объема очага некроза в эпифизе и реактивной зоны отека костной ткани применяли магнитно-резонансную томографию тазобедренных суставов, которую проводили каждые 3 мес. С этой целью использовали магнитно-резонансный томограф Philips Ingenia ElitionX 3 Тесла с последовательной визуализацией тазобедренных суставов в режимах T1 TSE, T2 STIR в коронарной, аксиальной и сагиттальной проекциях.

Помимо визуальной интерпретации данных, степень активности остеоартрита определяли при помощи модифицированной модели шкалы SCORING OF HIP MRI FOR JIA, которая была адаптирована для детей с БЛКП [16]. Данная система фокусируется на анализе воспалительного субстрата при ювенильном идиопатическом артрите тазобедренного сустава и включает последовательную оценку в числовом значении степени выраженности синовита, трабекулярного отека костной ткани, эрозивных изменений, деформации хрящевой ткани. Модифицированная шкала для детей с БЛКП включала последовательную оценку степени выраженности воспалительных изменений и характера поражения головки бедренной кости. Ввиду отсутствия истинных признаков ювенильного

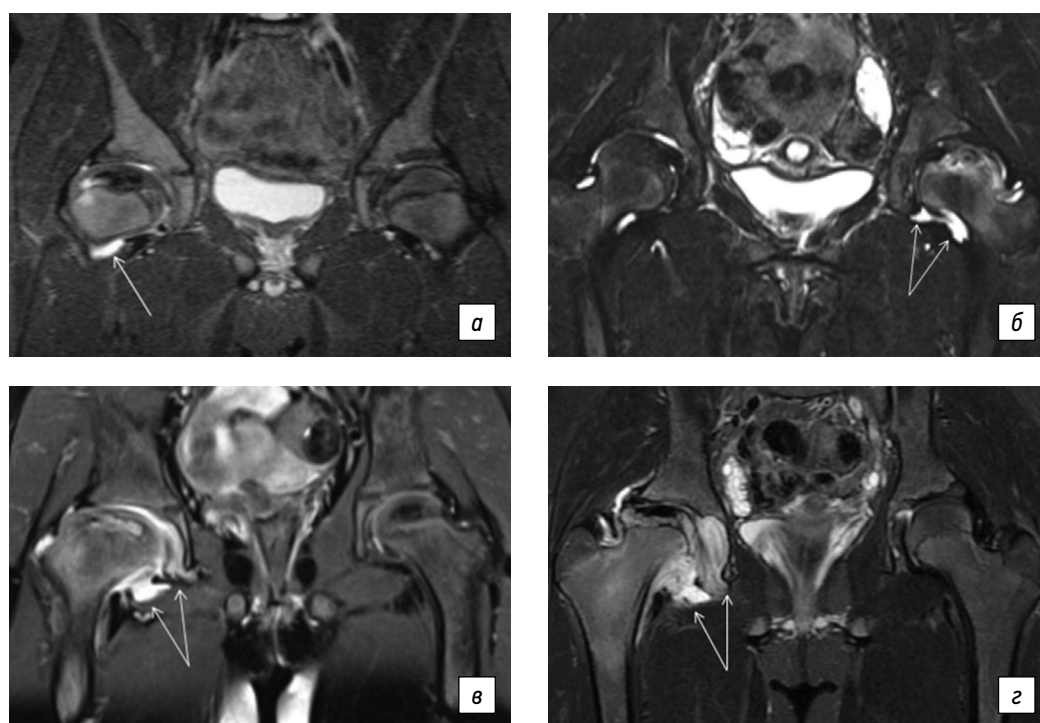


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: признаки различной степени выраженности синовита тазобедренного сустава у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса. В режимах STIR представлены: минимальное скопление выпота в капсуле сустава (а); умеренное скопление синовиальной жидкости с растяжением капсулы сустава и реакцией синовиальной оболочки (б, в); значительное скопление синовиальной жидкости с растяжением капсулы сустава и пролиферацией синовиальной оболочки (2)

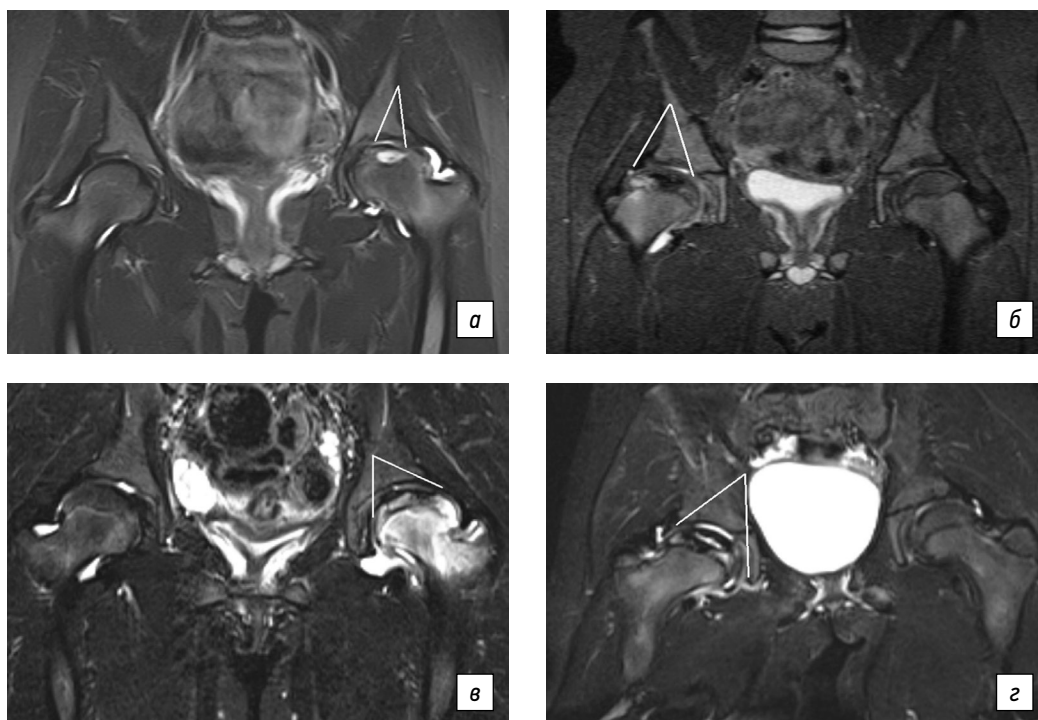


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма: признаки различной тяжести поражения головки бедренной кости у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса. На магнитно-резонансной томограмме в режимах STIR представлены: объем очага некроза и зона трабекулярного отека занимают не более 33 % эпифиза (а); объем очага некроза и зона отека занимают 34–66 % эпифиза (б); объем очага некроза и зона отека занимают 67–100 % эпифиза (в, г)

идиопатического артрита эрозивный компонент и степень деформации хрящевого покрытия головки бедренной кости у детей с БЛКП не определяли.

Для оценки воспаления тазобедренного сустава по шкале SCORING OF HIP MRI FOR JIA определяли степень утолщения синовиальной оболочки и наличие выпота. Измерения проводили на T2 STIR в коронарной плоскости два рентгенолога. При подсчете МР-признаков воспаления использовали градацию от 0 до 3, где 0 — отсутствие выпота и утолщения синовиальной оболочки; 1 — минимальное скопление выпота в капсуле сустава; 2 — умеренное скопление синовиальной жидкости с растяжением капсулы сустава и реакцией синовиальной оболочки; 3 — значительное скопление синовиальной жидкости с растяжением капсулы сустава и пролиферацией синовиальной оболочки (рис. 2).

Тяжесть поражения головки бедренной кости оценивали по объему очага некроза и интенсивности трабекулярного отека прилежащих отделов костной ткани и выражали в балах, где 0 — отсутствие очага некроза и трабекулярного отека; 1 — объем очага некроза и зона трабекулярного отека занимают не более 33 % эпифиза; 2 — объем очага некроза и зона отека занимают 34–66 % эпифиза; 3 — объем очага некроза и зона отека занимают 67–100 % эпифиза (рис. 3). Таким образом, максимальное суммарное число баллов — 6. Считалось, что остеоартрит с высокой степенью активности соответствует 5–6 баллам, умеренной активности — 3–4 баллам, низкой активностью — 2 баллам. Неактивная стадия остеоартрита у детей соответствует 0–1 баллу при условии отсутствия очага некроза (рис. 4). Лабораторный комплекс включал определение значений стандартных маркеров воспалительной

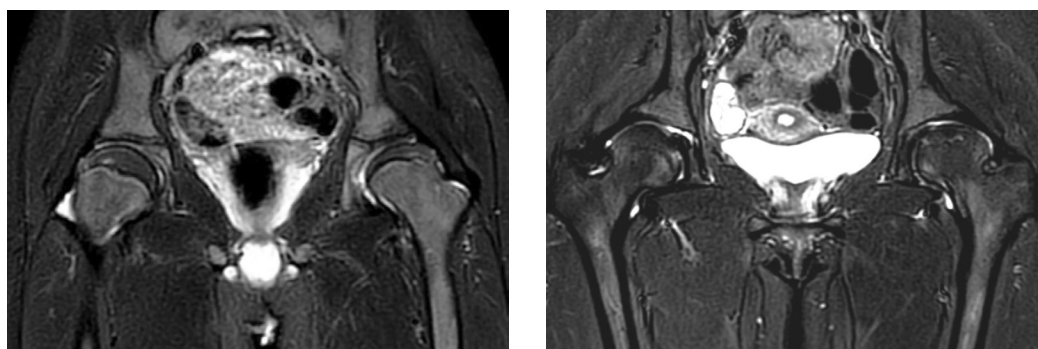


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма: признаки неактивной стадии остеоартрита у двух детей с левосторонней болезнью Легга – Кальве – Пертеса на фоне применения бисфосфонатов, режим STIR

активности и костного метаболизма, а также уровень кальпротектина, виментина, интерлейкина-6 (IL6), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в сыворотке крови, титра антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии HEp-2 на момент верификации остеоартрита. Всем детям

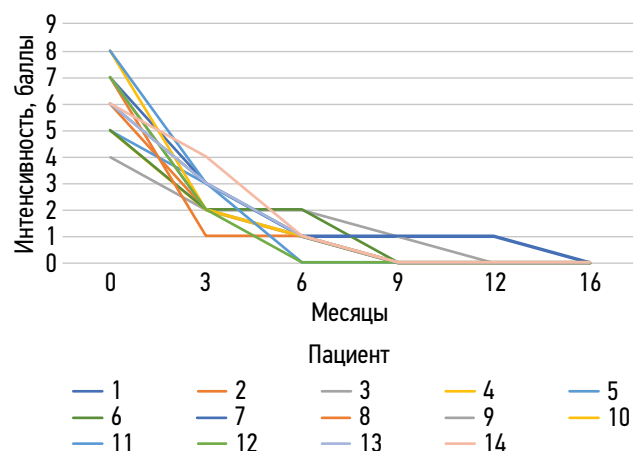


Рис. 5. График динамики снижения болевого синдрома по данным визуально-аналоговой шкалы (10-балльная система)

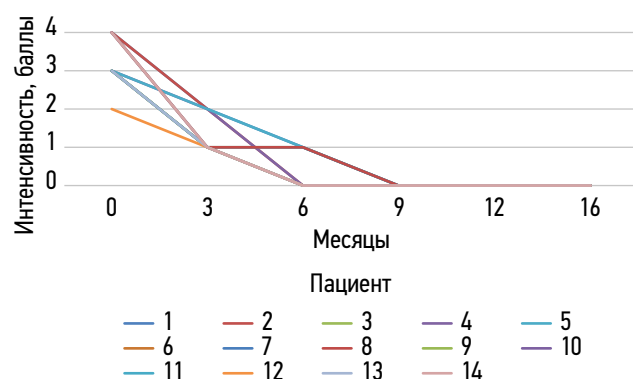


Рис. 6. График динамики снижения болевого синдрома по данным индекса Ричи (RAI) для тазобедренного сустава (0 — отсутствие болезненности при движении; 1 — боль слабая — пациент констатирует боль; 2 — боль умеренная — пациент констатирует боль и морщится; 3 — боль выраженная — пациент отдергивает конечность)

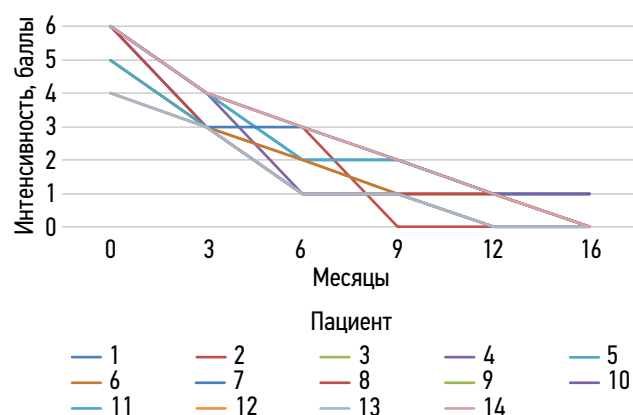


Рис. 7. График динамики активности остеоартрита у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса на фоне терапии бисфосфонатами на основании применения модифицированной шкалы SCORING OF HIP MRI FOR JIA (0–6)

также проводили тестирование на наличие антифосфолипидного синдрома и гипергомоцистеинемии.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с применением стандартных программ: специализированного пакета Excel фирмы Microsoft. Сравнительный анализ эмпирических данных наглядно представлен в форме таблиц. Абсолютные количественные данные выражены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25; 75]), относительные — в процентных соотношениях. Все представители пациентов добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценена эффективность БФ-терапии у 14 детей и представлены результирующие данные. Возраст детей на момент начала заболевания варьировал от 5 до 11 лет (средний возраст — $7,5 \pm 2,4$ года). Длительность течения заболевания до момента диагностики остеоартрита на фоне АНГБК и начала БФ-терапии в среднем составила 14 [10, 22] мес., средняя продолжительность наблюдения за пациентом — 16 [12, 18] мес., а максимальная продолжительность — 24 мес. В 71,4 % случаев выявлен АНГБК левого тазобедренного сустава.

Неактивная стадия остеоартрита на фоне БФ-терапии достигнута у 78,5 % (11) детей после трех последовательных инфузий, у 21,5 % (3) — после четырех введений препарата. Основными нежелательными реакциями, обусловленными терапией, были кратковременные постинфузионные эпизоды артралгии и дорсалгии, а также фебрильная температура, зафиксированные у 87,5 % (12) детей. Вышеперечисленные реакции отмечены только после первой инфузии препарата и в период 24–72 ч. Иных осложнений не было. Стихание болевого синдрома произошло уже после первой инфузии препарата. К моменту третьей инфузии ибандроновой кислоты большинство детей не испытывали болевых ощущений при пассивных и активных движениях в пораженном суставе (рис. 5, 6).

На рентгенограммах тазобедренных суставов, выполненных непосредственно перед началом БФ-терапии, у всех 14 пациентов выявлена стадия импрессионного перелома по классификации Рейнберга. Во всех наблюдениях отмечалась деформация головки бедренной кости, при этом I степень (легкая деформация) зафиксирована у 10 (71,4 %), а II степень — у 4 (28,6 %) детей. Тяжелая деформация головки бедренной кости (III степень) не обнаружена ни у одного пациента. На рентгенограммах тазобедренных суставов, выполненных после четырех последовательных инфузий, у 10 (71,4 %) пациентов зарегистрирована стадия восстановления, а в 4 (28,6 %) наблюдениях — стадия фрагментации. Выраженность деформации головки бедренной кости, несмотря на регулярное использование всеми детьми отводящего приспособления, несколько увеличилась — I степень деформации

Таблица 1. Лабораторная характеристика некоторых показателей воспаления у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и активным остеоартритом до начала лечения и через 6 мес. после применения бисфосфонатов

Параметр	До начала применения бисфосфонатов	Через 6 мес. применения бисфосфонатов	Норма
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	9 [5; 17]	7 [3; 11]	0–15
С-реактивный белок, мг/л	0,62 [0,44; 0,99]	0,54 [0,32; 0,88]	0–5
Гемоглобин, г/л	124 [112; 132]	122 [114; 130]	120–140
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,4 [5,2; 8,2]	6,8 [5,6; 8,8]	4,5–9,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	332 [298; 345]	264 [206; 302]	180–410
Интерлейкин-6 в сыворотке (IL6), пг/мл	3,6 [2,2; 4,4]	1,6 [0,7; 2,2]	0–7
Фактор некроза опухоли α в сыворотке, пг/мл	0,65 [0,2; 0,85]	0,65 [0,2; 0,85]	0–7
Виментин в сыворотке, пг/мл	0,85 [0,4; 1,25]	0,85 [0,4; 1,25]	0–7
Кальпротектин в сыворотке, мкг/мл	1,25 [0,75; 2,45]	1,25 [0,75; 2,45]	0–2,9
Антинуклеарный фактор в титре ≥1/160, абс (%)	9 (64,3 %)	–	<1/160
Антинуклеарный фактор в титре ≥1/640, абс (%)	3 (21,5 %)	–	<1/160

констатирована у 7 (50 %), а II степень — у 4 (28,6 %) пациентов. В 3 наблюдениях (21,4 %) зафиксирована деформация головки бедренной кости III степени, служащая причиной подвывиха в пораженном суставе. В последующем, с целью стабилизации тазобедренного сустава, трем этим детям выполнена тройная остеотомия таза.

По данным магнитно-резонансной томографии на основании модифицированной модели шкалы SCORING OF HIP MRI FOR JIA на момент включения в исследование у 78,5 % детей наблюдалась высокая степень активности остеоартрита тазобедренного сустава, что соответствовало 5–6 балам. У всех остальных детей была умеренная степень активности остеоартрита, равная 4 баллам. Динамика степени активности остеоартрита у детей с БЛКП на фоне БФ-терапии представлена на рис. 7.

При анализе основных лабораторных показателей воспаления (уровень С-реактивного белка, тромбоцитов и лейкоцитов) у всех детей в момент верификации остеоартрита не выявлено отклонений от референсных

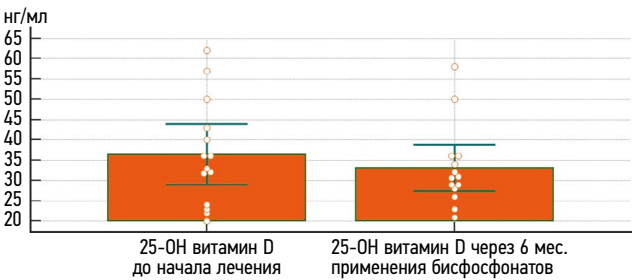


Рис. 8. Уровень 25(ОН) витамина D в сыворотке крови у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и остеоартритом до начала лечения и по истечении 6 мес. применения бисфосфонатов

значений. Концентрация основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови находилась в пределах нормы, а среднее значение скорости оседания эритроцитов составило 9 [5; 17] мм/ч (табл. 1). Титр антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 был значительно повышен только у 3 (21,4 %) больных. Лабораторных данных, свидетельствующих в пользу антифосфолипидного

Таблица 2. Сывороточный уровень С-концевого телопептида у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и остеоартритом до начала лечения и через 6 мес. применения бисфосфонатов (нг/мл)

Пациент	Возраст, лет	До начала применения бисфосфонатов	Через 6 мес. применения бисфосфонатов	Норма*
1	8	1,74 (↑)	1,78 (N)	1,55–1,73
2	7	2,22 (↑)	1,88 (N)	1,55–1,73
3	9	2,42 (↑)	1,90 (N)	1,63–1,94
4	11	1,94 (↑)	1,84 (N)	1,01–1,81
5	12	2,26 (↑)	1,35 (N)	1,01–1,81
6	9	1,64 (N)	1,62 (N)	1,63–1,94
7	9	1,96 (↑)	1,88 (N)	1,63–1,94
8	8	1,84 (N)	1,84 (N)	1,63–1,94
9	12	1,53 (N)	1,64 (N)	1,01–1,81
10	8	1,82 (↑)	1,71 (N)	1,55–1,73
11	10	2,12 (↑)	2,02 (↑)	1,63–1,94
12	6	1,96 (↑)	1,44 (N)	1,55–1,73
13	10	1,98 (↑)	1,54 (N)	1,63–1,94
14	11	2,66 (↑)	1,64 (N)	1,63–1,94

*Референсные значения в таблице представлены в соответствии с данными клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера».

Таблица 3. Сывороточный уровень N-концевого пропептида у детей с асептическим некрозом головки бедренной кости и остеоартритом на фоне применения бисфосфонатов (нг/мл)

Пациент	Возраст, лет	До начала применения бисфосфонатов	Через 6 мес. применения бисфосфонатов	Норма*
1	8	556 (↓)	514 (↓)	584–738
2	7	654 (N)	628 (N)	584–738
3	9	517 (N)	586 (N)	388–571
4	11	537 (N)	465 (N)	207–597
5	12	467 (↑)	424 (↑)	109–267
6	9	381 (↓)	612 (↓)	670–1042
7	9	458 (↓)	726 (N)	670–1042
8	8	428 (N)	480 (N)	388–571
9	12	440 (N)	612 (N)	207–597
10	8	560 (↓)	580 (↓)	670–1042
11	10	456 (↓)	634 (↓)	737–1103
12	6	602 (N)	536 (↓)	584–738
13	10	870 (N)	900 (N)	737–1103
14	11	278 (↓)	415 (↓)	737–1103

* Референсные значения представлены в соответствии с данными клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера».

синдрома или наличия гипергомоцистеинемии, выявлено не было. Обращают на себя внимание недостаточность 25-ОН витамина D, выявленная лишь у 28,5 % (4) больных на момент диагностики остеоартрита, и увеличение числа детей с недостаточностью данного витамина до 50 % (7) по истечении 6 мес. БФ-терапии (рис. 8). По завершении курса БФ-терапии только у 3 детей (21,4 %) сохранялись лабораторные признаки недостаточности 25-ОН витамина D. Среди маркеров костного метаболизма на фоне активной фазы остеоартрита с очагом некроза отмечен повышенный уровень С-концевого телопептида у 78,5 % (11) детей. Нормализация уровня данного показателя у большинства детей достигнута через 6 мес. от начала БФ-терапии (табл. 2, 3). Изменения со стороны N-концевого пропептида требовали дальнейшего наблюдения в динамике. После завершения курса БФ-терапии уровень N-концевого пропептида у всех детей соответствовал нормальным значениям. Изменений активности щелочной фосфатазы, равно как и нарушений электролитного баланса на фоне БФ-терапии, обнаружено не было (рис. 9). Остальные показатели костного метаболизма у детей с БЛКП до начала лечения и по истечении длительного периода БФ-терапии не выходили за рамки референсных значений.

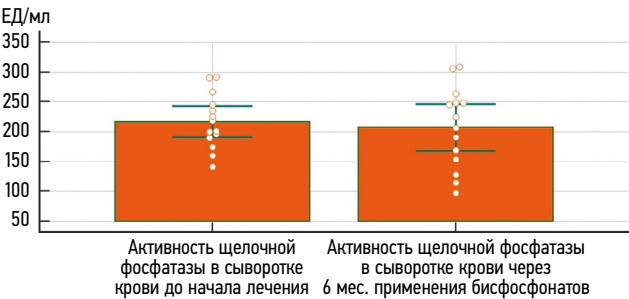


Рис. 9. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и остеоартритом до начала лечения и по истечении 6 мес. применения бисфосфонатов

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение лекарственных препаратов, ингибирующих гиперактивность остеокластов у детей, является новой концепцией патогенетической терапии БЛКП, протекающей с признаками остеоартрита. Идея применения бисфосфонатов у детей с БЛКП видится весьма перспективной и открывает новые возможности в контроле течения заболевания.

Исследования эффективности БФ-терапии у детей с БЛКП отсутствуют. Нами была изучена проблема оптимизации консервативной терапии остеоартрита у детей с БЛКП. Анализ результатов лечения пациентов НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера показал, что БЛКП с признаками выраженного воспалительного процесса на ранних стадиях сопровождалась увеличением объема очага некроза в эпифизе и характеризовалась торпидным течением. Наличие синовита не позволяло своевременно проводить хирургическое лечение. Исход такого варианта течения заболевания без должного лечения неминуемо приводил к формированию грубой деформации суставных структур и подвывиха пораженном суставе. Низкая эффективность НПВС диктовала необходимость применения иных противовоспалительных средств. Модель терапии была позаимствована у взрослых пациентов с идиопатическим АНГБК и заключалась в краткосрочном применении БФ-терапии [17]. Кроме того, поводом для начала исследования была высокая эффективность БФ-терапии у детей с небактериальным остеомиелитом, при котором генез формирования очагов деструкции костной ткани состоит в неконтролируемой гиперактивности остеокластов [18]. Выбор в пользу ибандроновой кислоты был основан на более оптимистичных экспериментальных и клинических данных восстановления наномеханических свойств анатомической структуры головки бедренной

кости после ишемического остеонекроза [19]. Доза, продолжительность и мониторинг безопасности БФ-терапии соответствовали клиническим рекомендациям Европейского сообщества ревматологов по лечению небактериального остеомиелита у детей (CARRA, 2017, 2019) [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами схема БФ-терапии у детей с БЛКП привлекательна не только тем, что способствует уменьшению воспаления и активности остеокластов, но и тем, что препятствует дальнейшему прогрессированию деформации головки бедренной кости. Не менее важно, что БФ-терапия не предполагает участия специалиста ревматологического профиля и может использоваться в условиях детского травматолого-ортопедического отделения. Предварительные результаты эффективности и безопасности терапии открывают перспективы применения бисфосфонатов в комплексном лечении детей с БЛКП с признаками остеоартрита. Однако, учитывая небольшое количество пациентов и короткие сроки наблюдения, эффективность БФ-терапии требует дальнейшего детального изучения и анализа полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pavone V., Chisari E., Vescio A., et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: a systematic review // *World J Orthop.* 2019. Vol. 10, N 3. P. 145–165. doi: 10.5312/wjo.v10.i3.145
2. Кожевников О.В., Лысыков В.А., Иванов А.В. Болезнь Легга–Кальве–Пертеса: этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова.* 2017. Т. 24, № 1. С. 77–87. EDN: YZJHUT doi: 10.17816/vto201724177-87
3. Mills S., Burroughs K.E. Legg-Calvé-Perthes disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
4. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Agreda-Pérez L.H. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. Vol. 12, N 12. doi: 10.1002/14651858.CD004344.pub7
5. Kumar V., Ali S., Verma V., et al. Do bisphosphonates alter the clinico-radiological profile of children with Perthes disease? A systematic review and meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021. Vol. 25, N 15. P. 4875–4894. doi: 10.26355/eurev_202108_26445
6. Liu N., Zheng C., Wang Q., et al. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head (review) // *Exp Ther Med.* 2022. Vol. 23, N 5. P. 321. doi: 10.3892/etm.2022.11250
7. Leroux J., Abu Amara S., Lechevallier J. Legg-Calvé-Perthes disease // *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018. Vol. 104, N 1S. P. S107–S112. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.012
8. Шабалдин Н.А., Головкин С.И., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические особенности транзитного синовита тазобедренного сустава и болезни Легга–Кальве–Пертеса у детей раннего и школьного возраста // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2016. Т. 1, № 64. С. 21–26. EDN: WZXSSX
9. Kim H.K., Herring J.A. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease // *Orthop Clin North Am.* 2011. Vol. 42, N 3. P. 285–295. doi: 10.1016/j.ocln.2011.04.007
10. Rampal V., Clément J.L., Solla F. Legg-Calvé-Perthes disease: classifications and prognostic factors // *Clin*

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этический комитет. Протокол обследования и лечения детей одобрен локальным этическим комитетом, ученым советом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол заседания № 8 от 12.2021).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты и их представители дали согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Н. Кожевников — концепция и дизайн исследования, написание текста; Д.Б. Барсуков — этапное редактирование текста, сбор и анализ данных; П.И. Бортунёв — этапное и заключительное редактирование текста статьи, сбор и анализ данных; С.А. Брайлов — этапное редактирование текста, сбор и анализ данных.

- Cases Miner Bone Metab. 2017. Vol. 14, N 1. P. 74–82. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.074
11. Nelitz M., Lippacher S., Krauspe R., et al. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment // *Dtsch Arztebl Int.* 2009. Vol. 106, N 31–32. P. 517–523. doi: 10.3238/arztebl.2009.0517
12. Divi S.N., Bielski R.J. Legg-Calvé-Perthes disease // *Pediatr Ann.* 2016. Vol. 45, N 4. P. 144–149. doi: 10.3928/00904481-20160310-03
13. D Orth S.A., Vijayvargiya M. A paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: a 20-year study // *JB JS Open Access.* 2021. Vol. 6, N 4. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
14. Кожевников А.Н., Барсуков Д.Б., Губаева А.Р. Болезнь Легга–Кальве–Пертеса, протекающая с признаками остеоартрита: механизмы возникновения и перспективы консервативной терапии с применением бисфосфонатов // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2023. Т. 11, № 3. С. 405–416. EDN: SRCYNI doi: 10.17816/PTORS456498
15. Guellec D., Prado G., Miceli-Richard C., et al. Hip pain associated with acetabular dysplasia in patients with suspected axial spondyloarthritis: DESIR cohort data // *BMC Musculoskelet Disord.* 2022. Vol. 23, N 1. P. 640. doi: 10.1186/s12891-022-05575-4
16. Tanturri de Horatio L., Shelmerdine S.C., d'Angelo P., et al. A novel magnetic resonance imaging scoring system for active and chronic changes in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis of the hip // *Pediatr Radiol.* 2023. Vol. 53, N 3. P. 426–437. doi: 10.1007/s00247-022-05502-8
17. Huang Z.Q., Fu F.Y., Li W.L., et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in Mainland China: a cross-sectional study // *Orthop Surg.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 1776–1783. doi: 10.1111/os.12810
18. Hospach T., Langendoerfer M., von Kalle T., et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate // *Eur J Pediatr.* 2010. Vol. 169, N 9. P. 1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5

19. Aruwajoye O.O., Aswath P.B., Kim H.K.W. Material properties of bone in the femoral head treated with ibandronate and BMP-2 following ischemic osteonecrosis // *J Orthop Res.* 2017. Vol. 35, N 7. P. 1453–1460. doi: 10.1002/jor.23402

20. Kraus R., Laxer R.M. Characteristics, treatment options, and outcomes of chronic non-bacterial osteomyelitis in children // *Curr Treat Options in Rheum.* 2020. Vol. 6. P. 205–222. doi: 10.1007/s40674-020-00149-8

REFERENCES

1. Pavone V, Chisari E, Vescio A, et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: a systematic review. *World J Orthop.* 2019;10(3):145–165. doi: 10.5312/wjo.v10.i3.145
2. Kozhevnikov OV, Lysikov VA, Ivanov AV. Legg-Calvé-Perthes disease: etiology, pathogenesis diagnosis and treatment. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2017;24(1):77–87. EDN: YZJHUT doi: 10.17816/vto201724177-87
3. Mills S, Burroughs KE. Legg-Calvé-Perthes Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12). doi: 10.1002/14651858.CD004344.pub7
5. Kumar V, Ali S, Verma V, et al. Do bisphosphonates alter the clinico-radiological profile of children with Perthes disease? A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(15):4875–4894. doi: 10.26355/eurev.202108_26445
6. Liu N, Zheng C, Wang Q, et al. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head (review). *Exp Ther Med.* 2022;23(5):321. doi: 10.3892/etm.2022.11250
7. Leroux J, Abu Amara S, Lechevallier J. Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(1S):S107–S112. doi: 10.1016/j.otsr.2017.04.012
8. Shabaldin NA, Golovkin, SI, Shabaldin AV. Clinical and immunological features of transient synovitis of the hip joint and disease Legg-Calvé-Perthes in children of early and school age. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2016;1(64):21–26. EDN: WZXSSX
9. Kim HK, Herring JA. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease. *Orthop Clin North Am.* 2011;42(3):285–295. doi: 10.1016/j.ocl.2011.04.007
10. Rampal V, Clément JL, Solla F. Legg-Calvé-Perthes disease: classifications and prognostic factors. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(1):74–82. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.074
11. Nelitz M, Lippacher S, Krauspe R, et al. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(31–32):517–523. doi: 10.3238/arztebl.2009.0517

12. Divi SN, Bielski RJ. Legg-Calvé-Perthes Disease. *Pediatr Ann.* 2016;45(4):e144–e149. doi: 10.3928/00904481-20160310-03
13. D Orth SA, Vijayvargiya M. A Paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: a 20-year study. *JB JS Open Access.* 2021;6(4). doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
14. Kozhevnikov AN, Barsukov DB, Gubaeva AR. Legg-Calvé-Perthes disease presenting with osteoarthritis: mechanisms of the development and prospects of conservative therapy using bisphosphonates. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2023;11(3):405–416. EDN: SRCYNI doi: 10.17816/PTORS456498
15. Guellec D, Prado G, Miceli-Richard C, et al. Hip pain associated with acetabular dysplasia in patients with suspected axial spondyloarthritis: DESIR cohort data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):640. doi: 10.1186/s12891-022-05575-4
16. Tanturri de Horatio L, Shelmerdine SC, d'Angelo P, et al. A novel magnetic resonance imaging scoring system for active and chronic changes in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis of the hip. *Pediatr Radiol.* 2023;53(3):426–437. doi: 10.1007/s00247-022-05502-8
17. Huang ZQ, Fu FY, Li WL, et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in Mainland China: a cross-sectional study. *Orthop Surg.* 2020;12(6):1776–1783. doi: 10.1111/os.12810
18. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5
19. Aruwajoye OO, Aswath PB, Kim HKW. Material properties of bone in the femoral head treated with ibandronate and BMP-2 following ischemic osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2017;35(7):1453–1460. doi: 10.1002/jor.23402
20. Kraus R, Laxer RM. Characteristics, treatment options, and outcomes of chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Curr Treat Options in Rheum.* 2020;6:205–222. doi: 10.1007/s40674-020-00149-8

ОБ АВТОРАХ

* **Алексей Николаевич Кожевников**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0003-0509-6198; eLibrary SPIN: 1230-6803;
e-mail: infant_doc@mail.ru

Дмитрий Борисович Барсуков, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9084-5634; eLibrary SPIN: 2454-6548;
e-mail: dbbarsukov@gmail.com

Павел Игоревич Бортулёв, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4931-2817; eLibrary SPIN: 9903-6861;
e-mail: pavel.bortulev@yandex.ru

Сергей Александрович Брайлов;
ORCID: 0000-0003-2372-9817; eLibrary SPIN: 9369-6073;
e-mail: sergeybraylov@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

* **Aleksey N. Kozhevnikov**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 64–68 Parkovaya str., Pushkin,
Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0003-0509-6198; ; eLibrary SPIN: 1230-6803;
e-mail: infant_doc@mail.ru

Dmitrii B. Barsukov, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9084-5634; eLibrary SPIN: 2454-6548;
e-mail: dbbarsukov@gmail.com

Pavel I. Bortulev, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-4931-2817; eLibrary SPIN: 9903-6861; e-mail:
pavel.bortulev@yandex.ru

Sergey A. Braylov, MD;
ORCID: 0000-0003-2372-9817; eLibrary SPIN: 9369-6073;
e-mail: sergeybraylov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author