

© Шевырев К.В., Волошин В.П., Шавырин Д.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Мартыненко Д.В., Ошкуков С.А., Степанов Е.В., 2021

УДК 616.718.4-006.448-089.277.84

DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-265-269

**Результат лечения пациентки с поражением бедренных костей множественной миеломой****К.В. Шевырев, В.П. Волошин, Д.А. Шавырин, Т.А. Митина, Е.В. Трифонова, Д.В. Мартыненко, С.А. Ошкуков, Е.В. Степанов**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия**Treatment of a patient with multiple myeloma of the femur****K.V. Shevyrev, V.P. Voloshin, D.A. Shavyrin, T.A. Mitina, E.V. Trifonova, D.V. Martynenko, S.A. Oshkukov, E.V. Stepanov**

Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation

**Введение.** Множественная миелома (ММ) является злокачественной опухолью с высокой частотой поражения костей. 90 % пациентов с ММ имеют поражения костей. У 60 % пациентов развиваются патологические переломы. **Материалы и методы.** Представлены результаты комбинированного (хирургического и химиотерапевтического) лечения пациентки, страдающей множественной миеломой, осложненной патологическим переломом диафиза левой бедренной кости, и образовавшимся позднее литическим очагом миеломы в правой бедренной кости. В экстренном порядке выполнена операция закрытой репозиции и внутрикостного блокируемого остеосинтеза левой бедренной кости. Через несколько месяцев диагностирован очаг деструкции диафиза правой бедренной кости. Выполнена профилактическая фиксация правой бедренной кости блокируемым штифтом. **Результаты.** Через 6 месяцев после остеосинтеза наступило сращение левой бедренной кости. Боли в правом бедре не беспокоят, очаг деструкции в бедренной кости не увеличивается. Пациентка ходит с дополнительной опорой на трость. Ограничение подвижности смежных с оперированными сегментами суставов нижних конечностей обусловлено наличием сопутствующих деформирующих артрозов. **Дискуссия.** В настоящее время при наличии опухолевого очага осложненного или не осложненного патологическим переломом применяют три варианта хирургического лечения. Хирургическое лечение в описываемых клинических ситуациях ограничено внутрикостным или на костном остеосинтезом с блокированием, а также замещением костей и суставов эндопротезами. Замещение опухолевых поражений костей онкологическими эндопротезами применяется в специализированных онкоортопедических отделениях и по разным причинам недоступно в отделениях травматологии и ортопедии. Выбор на костном или внутрикостном имплантате при опухолевом поражении костей остается за оперирующим ортопедом. **Выводы.** Внутрикостный блокируемый остеосинтез может являться методом выбора как для лечения развившихся патологических переломов, так и для профилактической фиксации костей при соответствующих показаниях, определяемых по шкале Mirels. В отличие от на костном остеосинтеза и профилактической фиксации пластинами внутрикостный метод имеет меньший объем инвазии и возможность ранней осевой нагрузки на оперированную конечность.

**Ключевые слова:** множественная миелома, патологический перелом, внутрикостный остеосинтез, профилактическое армирование кости

**Introduction** Multiple myeloma (MM) is a malignant tumor that causes widespread bone damage. The bone is involved in 90 % of MM patients, and 60% of patients develop pathologic fractures. **Material and methods** We report a case of combined surgical treatment and chemotherapy of a multiple myeloma patient who sustained a pathological diaphyseal fracture of the left femur and later presented with a lytic myeloma lesion in the right femur. Closed reduction and interlocking intramedullary (IM) nailing of the left femur was performed for the patient who was diagnosed with bone destruction in the shaft of the right femur a few months later. The right femur was fixed with interlocking IM nail for prophylaxis. **Results** The left femur consolidated at 6 months. The patient had no pain in the right femur, and enlargement in the bone destruction was not seen in the femur. The patient could ambulate with a cane with signs of deforming arthritis in the adjacent joints of the lower limbs. **Discussion** Three common surgical approaches used for bone tumors being complicated or not complicated by a pathologic fracture include nailing/plating, bone replacement and joint arthroplasty. Bone tumor replacement with oncological endoprostheses can be produced in specialized oncological orthopaedic units and is not available with regular trauma and orthopaedic services for different reasons. The operating orthopedic surgeon is to choose the appropriate implant to address the tumor involvement. **Conclusion** Interlocking IM nailing can be the method of choice for a pathologic fracture or for prophylactic bone fixation with appropriate indications identified with the Mirels's scoring system. Intramedullary nailing offers the advantage of minimally invasive stability for the operated limb and early weight-bearing in contrast to plate fixation treatment for fractures and prophylactic plating.

**Keywords:** multiple myeloma, pathologic fracture, intramedullary nailing, prophylactic bone fixation

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — опухолевое заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и обширным поражением костей скелета, что сопровождается болью и переломами. ММ составляет 1 % среди всех онкологических заболеваний и 10–13 % среди гематологических опухолей. Заболеваемость ММ в России составляет 1,7 случая на 100 000 населения. Ежегодно в России заболевает около 2000 человек и столько же умирает [1, 2].

Множественная миелома является наиболее злокачественной опухолью с поражением костей. 90 % пациентов с ММ имеют поражения костей. ММ может поражать любую кость. К числу наиболее вероятных локализаций относятся позвоночник (49 %), череп (35 %), таз (34 %), ребра (33 %), плечевые кости (22 %), бедро (13 %) и нижняя челюсть (10 %). Восемьдесят процентов пациентов с ММ испытывают боль в костях. Боль в костях, как правило, усиливается при движении и менее выражена

Результат лечения пациентки с поражением бедренных костей множественной миеломой / К.В. Шевырев, В.П. Волошин, Д.А. Шавырин, Т.А. Митина, Е.В. Трифонова, Д.В. Мартыненко, С.А. Ошкуков, Е.В. Степанов // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 265-269. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-265-269

Shevyrev K.V., Voloshin V.P., Shavyrin D.A., Mitina T.A., Trifonova E.V., Martynenko D.V., Oshkukov S.A., Stepanov E.V. Treatment of a patient with multiple myeloma of the femur. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 2, pp. 265-269. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-265-269

в ночное время. Нередко ММ начинается внезапно, резкой болью в каком-либо отделе скелета или спонтанным переломом одной из костей. У 60 % пациентов развиваются патологические переломы в течение их заболевания, большинству из них требуется оперативное лечение. Поражения костей носят остеолитический характер и у части пациентов могут приводить к несращению, в том числе после хирургического лечения [3–6].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У пациентки Т., 66 лет, в 2017 году диагностирована множественная миелома G лямбда, Бенс-Джонса лямбда, диффузно-очаговая форма. Деструкция Th1,3,4 позвонков.

Пациентка находилась на лечении в гематологическом стационаре института и получала курсы полихимиотерапии (Велкейд–Бортезомиб 3,5 мг, зомета (золерикс) 4 мг по программе VCD). Повернувшись ночью в постели, пациентка почувствовала резкую боль и обнаружила деформацию левого бедра. Этому предшествовали боли в левом бедре на протяжении нескольких дней. При рентгенологическом обследовании диагностирован перелом верхней трети диафиза левой бедренной кости через очаг деструкции (рис. 1).

При предоперационном планировании в качестве имплантата был выбран универсальный бедренный штифт в режиме статического блокирования по причине истмальной локализации опухолевого очага и возможности ранней осевой нагрузки. При планировании не ставилось задачи римирирования медулярного канала во избежание кровотечения из костномозгового канала у гематологической больной. Уточненный диагноз позволял не забирать и не исследовать материал, получаемый при римирировании. Кроме того, особенности развития литических очагов при ММ позволяют не опасаться диссеминации при внутрикостном остеосинтезе.

В экстренном порядке пациентке выполнена операция закрытой репозиции и внутрикостного блокируемого остеосинтеза левой бедренной кости без рассверливания костномозгового канала (рис. 2).

Пациентка продолжила получение курса полихимиотерапии. Через 5 месяцев после остеосинтеза левой бедренной кости больная госпитализирована в гематологическое отделение института для очередного курса полихимиотерапии. На момент этой госпитализации предъявляла жалобы на сильные боли по передней поверхности правого бедра, возникающие при ходьбе. Сообщала, что перед наступлением перелома левого бедра испытывала аналогичные боли в нем. Выполнено рентгенологическое обследование пациентки (рентгенография и компьютерная томография бедренных костей). Выявлен очаг деструкции в средней трети диафиза правой бедренной кости, слева – консолидирующаяся бедренная кость в верхней трети диафиза (рис. 3).

Клиническая ситуация оценена по шкале Mirels в 10 баллов (нижняя конечность – 2 балла, выраженная боль – 3 балла, литический тип поражения кости – 3 балла, размер очага деструкции – 2 балла). По системе оценки вероятности развития патологического перелома по Mirels при 9 баллах и более риск развития фрактуры через очаг деструкции составляет 33 % и является показанием к профилактическому остеосинтезу.

Эти данные свидетельствуют о большой медицинской и социальной значимости данной проблемы.

**Цель.** На клиническом примере продемонстрировать эффективность внутрикостного блокируемого остеосинтеза при лечении патологического перелома диафиза бедренной кости и профилактической фиксации контралатеральной бедренной кости с выявленным очагом деструкции диафиза бедра.

При предоперационном планировании принято решение вновь прибегнуть к внутрикостному остеосинтезу. Интрамедулярный фиксатор выбран из-за того, что при увеличении очага деструкции, особенно с формированием медиального дефекта кости, накостный фиксатор не сможет предотвратить эффекта «варус-коллапса» с развитием нестабильности остеосинтеза или перелома пластины.

Выполнен профилактический армирующий остеосинтез правой бедренной кости блокируемым штифтом без рассверливания костномозгового канала.

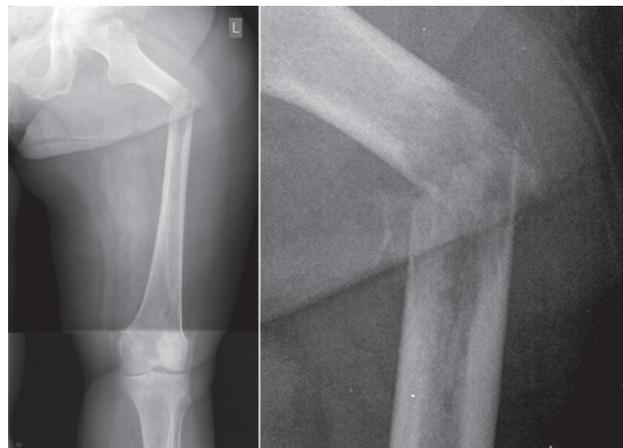


Рис. 1. Рентгенограммы левого бедра пациентки после развития патологического перелома

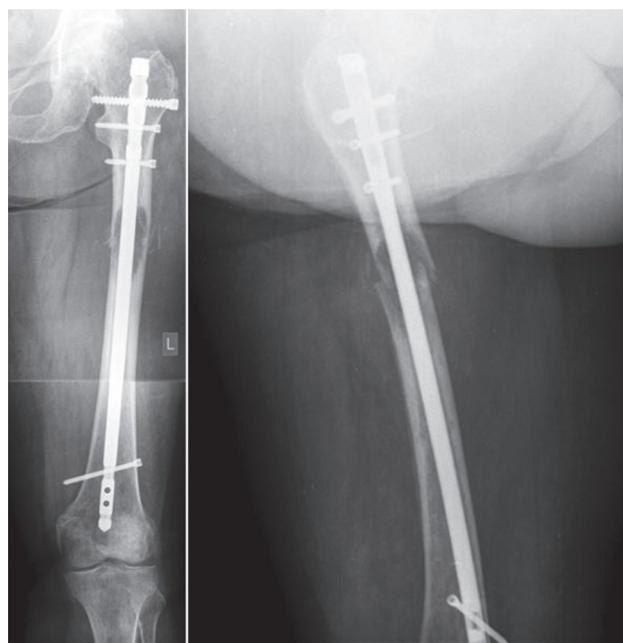


Рис. 2. Рентгенограммы левого бедра пациентки после операции внутрикостного остеосинтеза



Рис. 3. Рентгенограммы и срезы компьютерных томограмм бедер

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Через год после профилактической фиксации правой бедренной кости на рентгенограммах левой бедренной кости отмечалась консолидация. На рентгенограммах правого бедра имеет место отсутствие динамики в размерах литического очага правой бедренной кости и признаков нестабильности металлоконструкции (рис. 4).

Через год после последнего вмешательства пациентка самостоятельно передвигалась при помощи трости и имела ограничение подвижности в смежных суставах, обусловленное наличием деформирующих артрозов коленных и тазобедренных суставов (рис. 5).



Рис. 4. Рентгенограммы нижних конечностей через год после операции на правом бедре



Рис. 5. Внешний вид и функция суставов нижних конечностей пациентки через год после операций на правом бедре

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие патологического перелома требует определения показаний и противопоказаний к операции, предоперационного планирования с выбором имплантатов и собственно выполнения вмешательства. В то время как обнаружение болезненного опухолевого очага в кости требует принятия решения о выборе тактики лечения.

В современной медицинской литературе наиболее часто используются два подхода в прогнозировании возможности развития метастатического перелома длинной кости конечности, так называемые критерии/шкалы Harington и Mirels.

Harington в 1986 году предложил шкалу вероятности развития патологического перелома при обнаружении опухолевого очага.

Критерии Harington могут быть использованы для

прогнозирования того, какие метастазы в костный скелет имеют высокий риск патологического перелома и должны подвергаться профилактической внутренней фиксации. Автор предложил считать нижеперечисленные критерии показанием к профилактической фиксации кости [7]:

- 50 % разрушения кортикальной кости;
- поражение размером больше 2,5 см;
- патологический отрывной перелом малого вертела;
- функциональная боль после лучевой терапии.

Mirels, спустя три года, в 1989 году предложил другую прогностическую шкалу развития патологических переломов. Классификация Mirels – это балльная система, учитывающая ряд факторов: конечность (верхняя или нижняя), локализацию очага в кости, тип поражения и наличие боли (табл. 1) [8].

Шкала Mirels

Баллы	1	2	3
Локализация	Верхняя конечность	Нижняя конечность	Перитрохантерная зона
Выраженность боли	Слабо выраженная	Умеренно выраженная	Выраженная
Тип поражения	Бластный	Смешанный	Литический
Размер очага	Менее 1/3 поперечника кости	1/3–1/2 поперечника кости	Более 2/3 поперечника кости

Система подразумевает минимальный балл 4 и максимальный балл 12. Балл, больший или равный 9, предполагает выполнение операции профилактической фиксации кости. При 8 баллах лечение должно быть основано на клинических суждениях, а при более низких показателях предлагается консервативное лечение и лучевая терапия.

По литературным данным, общая чувствительность шкалы Mirels, предсказывающая перелом, составляет около 90 %, но специфичность составляет всего 35 %, что ведет к спорам о её полезности [9, 10].

После принятия решения о наличии показаний к оперативному лечению опухолевых очагов кости перед хирургом встает вопрос выбора способа и средства оперативного лечения.

На сегодняшний день существует несколько вариантов хирургического лечения пациентов с опухолевыми очагами и патологическими переломами костей: остеосинтез патологического перелома, профилактическая фиксация кости с очагом опухоли и эндопротезирование сустава или кости после резекции. Замещение опухолевых и метастатических поражений костей и суставов онкологическими эндопротезами применяется в специализированных онкоортопедических отделениях и по разным причинам не выполняется в отделениях травматологии и ортопедии. Профилактическая внутренняя фиксация бедренной кости при метастатических заболеваниях костей была впервые описана Griesman в 1947 году. С тех пор был опубликован ряд сообщений о клинических случаях и исследованиях, в которых интрамедуллярная фиксация стала методом выбора при надвигающихся переломах бедренной кости, вызванных метастазами. Исследования последних лет показывают, что пациенты, перенесшие профилактическую фиксацию, имеют лучшие послеоперационные исходы, чем пациенты, перенесшие остеосинтез после патологического перелома, включая более длительную выживаемость и более короткие сроки пребывания в стационаре [11–15].

Остеосинтез или профилактическая фиксация пластинами широко применяются при поражении дистального отдела бедренной кости. Ряд авторов

указывают, что интрамедуллярные штифты являются устройствами выбора для профилактической фиксации, поскольку они обеспечивают стабилизацию кости на всем протяжении, снижают риск будущего перелома и имеют более низкую частоту развития нестабильности фиксации в отличие от остеосинтеза пластинами [16–18].

Ormsby с соавторами считают, что использование пластин в случаях профилактического армирования и лечения патологических переломов ограничено ситуациями, где использование интрамедуллярных устройств противопоказано, таких как грубое изменение медуллярного канала, метафизарная локализация очага или перелома, которые не могут быть стабилизированы интрамедуллярной конструкцией [19].

Нам не удалось найти ни одной статьи, в которой сравнивалось бы профилактическое применение интрамедуллярного штифта и пластины.

На основании изученной литературы есть основания предполагать, что применение интрамедуллярных штифтов более эффективно для профилактики патологических переломов. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства, достаточные для утверждения, что интрамедуллярный остеосинтез имеет явные преимущества и наибольший потенциал использования при рассматриваемой патологии.

Критерием эффективности применения металлофиксатора для остеосинтеза при патологическом переломе или для его профилактики является восстановление (консолидация) или сохранение целостности кости. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность интрамедуллярного остеосинтеза для лечения и профилактики патологического перелома и очага опухолевой деструкции бедренных костей. Примененный в данном случае интрамедуллярный остеосинтез позволил восстановить и сохранить функциональную активность пациентки. Использование внутрикостных имплантатов позволило избежать длительного безнагрузочного периода, необходимого после накостного остеосинтеза. Возможность ранней нагрузки позволила пациентке не прерывать лечение основного заболевания.

## ВЫВОДЫ

При поражении диафизов бедренных костей миеломными очагами внутрикостный блокируемый остеосинтез может являться методом выбора как для лечения развившихся патологических переломов, так и для их профилактики при соответствующих показаниях,

определяемых по шкале Mirels. В отличие от накостного остеосинтеза и профилактической фиксации пластинами внутрикостный метод имеет меньший объем инвазии и возможность ранней осевой нагрузки на оперированную конечность.

**Конфликта интересов нет.**

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы : КОСТА, 2007. 480 с.
2. Harousseau J.L., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, No Suppl. 5. P. v155-157. DOI: 10.1093/annonc/mdq178
3. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W.J. Chng, A. Dispenzieri, C.S. Chim, R. Fonseca, H. Goldschmidt, S. Lentzsch, N. Munshi, A. Palumbo, J.S. Miguel, P. Sonneveld, M. Cavo, S. Usmani, B.G. Durie, H. Avet-Loiseau; International Myeloma Working Group // *Leukemia*. 2014. Vol. 28, No 2. P. 269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247
4. Roodman G.D. Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematology // Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2008. P. 313-319. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.313
5. Vaishya R., Vijay V., Agarwal A.K. Healing of pathological fracture in a case of multiple myeloma // *BMJ Case Rep.* 2017. Vol. 2017. P. bcr2016218672. DOI: 10.1136/bcr-2016-218672
6. Vaishya R., Agarwal A.K., Vijay V. Lessons learnt from a case of multiple myeloma // *BMJ Case Rep.* 2015. Vol. 2015. P. bcr2015211358. DOI: 10.1136/bcr-2015-211358
7. Harrington K.D. Impending pathologic fractures from metastatic malignancy: evaluation and management // *Instr. Course Lect.* 1986. Vol. 35. P. 357-381.
8. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989. No 249. P. 256-264.
9. Jawad M.U., Scully S.P. Classifications in brief: Mirels' Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010. Vol. 468, No 10. P. 2825-2827. DOI: 10.1007/s11999-010-1326-4
10. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications / E. Terpos, M. Kleber, M. Engelhardt, S. Zweegman, F. Gay, E. Kastritis, N.W. van de Donk, B. Bruno, O. Sezer, A. Broijl, S. Brinthen, M. Beksac, A. Larocca, R. Hajek, P. Musto, H.E. Johnsen, F. Morabito, H. Ludwig, M. Cavo, H. Einsele, P. Sonneveld, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo; European Myeloma Network // *Haematologica*. 2015. Vol. 100, No 10. P. 1254-1266. DOI: 10.3324/haematol.2014.117176
11. Зоря В.И., Злобина Ю.С. Патологические переломы конечностей метастатического происхождения (диагностика и лечение) // *Травматология и ортопедия России*. 2008. № 1 (47). С. 27-34.
12. Хирургическая тактика лечения больных с патологическими переломами при метастазах и первичных злокачественных опухолях опорно-двигательной системы / В.Л. Скрыбин, А.С. Денисов, В.М. Ладейщиков, С.Б. Булатов // *Креативная хирургия и онкология*. 2012. № 2. С. 69-73.
13. Тарасов А.Н. Лечебная тактика при патологических переломах (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. 2009. № 2 (52). С. 150-156.
14. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Алиев М.Д. Хирургическое лечение больных с метастатическими поражениями длинных костей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2007. № 4. С. 73-77.
15. Is There an Association Between Prophylactic Femur Stabilization and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease? / T.C. Philipp, J.D. Mikula, Y.C. Doung, K.R. Gundel // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2020. Vol. 478, No 3. P. 540-546. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000803
16. Treatment of pathologic fractures of the proximal femur / A. Angelini, G. Trovarelli, A. Berizzi, E. Pala, A. Breda, M. Maraldi, P. Ruggieri // *Injury*. 2018. Vol. 49, No Suppl. 3. P. S77-S83. DOI: 10.1016/j.injury.2018.09.044
17. What is the adverse event profile after prophylactic treatment of femoral shaft or distal femur metastases? / R.P. McLynn, N.T. Ondeck, J.N. Grauer, D.M. Lindskog // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2018. Vol. 476, No 12. P. 2381-2388. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000489
18. Intramedullary nailing has sufficient durability for metastatic femoral fractures / T. Tanaka, J. Imanishi, C. Charoenlap, P.F. Choong // *World J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14. P. 80. DOI: 10.1186/s12957-016-0836-2
19. The current status of prophylactic femoral intramedullary nailing for metastatic cancer / N.M. Ormsby, W.Y. Leong, W. Wong, H.E. Hughes, V. Swaminathan // *Eccancermedicalsecience*. 2016. Vol. 10. P. 698. DOI: 10.3352/ecancer.2016.698

Рукопись поступила 02.12.2020

## Сведения об авторах:

1. Шевырев Константин Васильевич, к. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: skv-moniki@yandex.ru
2. Волошин Виктор Парфентьевич, д. м. н., профессор,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: viktor\_voloshin@mail.ru
3. Шавырин Дмитрий Александрович, д. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: shavyrin@inbox.ru
4. Митина Татьяна Алексеевна, д. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: mi\_69@inbox.ru
5. Трифонова Елена Викторовна, к. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: doctriel@mail.ru
6. Мартыненко Дмитрий Владимирович, к. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: orthomoniki@gmail.com
7. Ошкуков Сергей Александрович, к. м. н.,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: sergey0687@mail.ru
8. Степанов Евгений Викторович,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
г. Москва, Россия,  
Email: estepanov@list.ru

## Information about the authors:

1. Konstantin V. Shevyrev, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: skv-moniki@yandex.ru
2. Victor P. Voloshin, M.D., Ph.D., Professor,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: viktor\_voloshin@mail.ru
3. Dmitrii A. Shavyrin, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: shavyrin@inbox.ru
4. Tatiana A. Mitina, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: mi\_69@inbox.ru
5. Elena V. Trifonova, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: doctriel@mail.ru
6. Dmitrii V. Martynenko, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: orthomoniki@gmail.com
7. Sergei A. Oshukov, M.D., Ph.D.,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: sergey0687@mail.ru
8. Evgenii V. Stepanov,  
Moscow regional clinical and research institute by M.F. Vladimirsky,  
Moscow, Russian Federation,  
Email: estepanov@list.ru