

Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией

И.В. Девальд¹⁻³, Е.А. Ходус^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

³ООО «Клиника профессора Кинзерского», Челябинск, Россия

Аннотация

В статье обсуждается вопрос и собственный опыт локальной терапии остеоартроза голеностопного сустава инъекциями линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. Поскольку голеностопный сустав является сложным в плане хирургического лечения в целом и эндопротезирования в частности, то курсовое внутрисуставное введение 1% гиалуроната Флексотрон® Форте, особенно на ранних стадиях дистрофических изменений хряща, является перспективным методом купирования болевого синдрома, хондропротекции и сохранения биомеханики сустава, а ультразвуковая навигация при выполнении манипуляции обеспечивает максимально точное введение лекарственного средства в полость сустава.

Ключевые слова: остеоартроз, голеностопный сустав, линейная гиалуроновая кислота, ультразвуковая навигация

Для цитирования: Девальд И.В., Ходус Е.А. Терапия дегенеративных изменений голеностопного сустава введением линейной гиалуроновой кислоты под ультразвуковой навигацией. Терапевтический архив. 2023;95(12):1192–1196. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202493 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review

Inessa V. Devald¹⁻³, Elena A. Khodus^{2,3}

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia;

³“Professor Kinzersky Clinic”, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article discusses the issue and our own experience of local therapy for osteoarthritis of the ankle joint with injections of linear hyaluronic acid under ultrasound navigation. Since the ankle joint is difficult in terms of surgical treatment in general and endoprosthetics in particular, a course of intra-articular injection of 1% Flexotron® Forte hyaluronate, especially in the early stages of dystrophic changes in cartilage, is a promising method for relieving pain, chondroprotection and preserving the biomechanics of the joint, and ultrasound navigation when performing manipulation, it ensures the most accurate introduction of the drug into the joint cavity.

Keywords: osteoarthritis, ankle joint, linear hyaluronic acid, ultrasound navigation

For citation: Devald IV, Khodus EA. Therapy of degenerative changes in the ankle joint with US-guided linear hyaluronic acid injections. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(12):1192–1196. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202493

Введение

Голеностопный сустав (ГСС) – блоковидное сочленение костей голени (большеберцовой и малоберцовой) с таранной костью (ТК). У всех живых существ структура и функция каждого сустава запрограммированы в его генетическом коде и заранее подготовлены к будущим нагрузкам [1]. ГСС выполняет одновременно опорную и двигательную функции. Как же сравнительно небольшой

сустав одновременно выдерживает интенсивное осевое воздействие и трение суставных поверхностей? Происходит это благодаря анатомическим особенностям сочленения костей и гистологическим особенностям хрящевой ткани сустава. ГСС не имеет внутрисуставного связочного аппарата, но конгруэнтность поверхностей большеберцовой, малоберцовой, ТК и периапартулярная структура (ПЦ) – сухожильно-связочный аппарат – обеспечивают его

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Девальд Инесса Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, доц. каф. микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО ЧелГУ, врач-ревматолог ООО «Клиника профессора Кинзерского». E-mail: inessa.devald@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8657-7035

Ходус Елена Андреевна – канд. мед. наук, ст. лаб. лабораторий учебных дисциплин каф. микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО ЧелГУ, врач-ревматолог ООО «Клиника профессора Кинзерского». ORCID: 0000-0001-5520-9635

✉ Inessa V. Devald. E-mail: inessa.devald@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8657-7035

Elena A. Khodus. ORCID: 0000-0001-5520-9635

стабильность. Оптимальная биомеханика обусловлена тем, что площадь покрытия ТК хрящом самая большая среди всех костей скелета и достигает 60–70% [2].

Таранный хрящ, в отличие от хряща коленного сустава, имеет меньшую толщину (в среднем 1,5 мм), но большую жесткость и минимальную изменчивость при динамическом растяжении, а биологические его свойства таковы, что хондроциты более метаболически активны, быстрее проявляют ответную реакцию на различные анаболические факторы, стимулирующие синтез протеогликанов, и менее чувствительны к медиаторам катаболизма [3, 4]. По-видимому, благодаря этим особенностям суставной хрящ ГСС менее подвержен дегенерации, а остеоартроз (ОА) этой локализации редко бывает самостоятельной патологией. Можно выделить следующие основные причины развития ОА ГСС: травма, хроническая нестабильность сухожильно-связочного аппарата, избыточная нагрузка на сустав у спортсменов, аваскулярный некроз, гемофилия и артриты [5]. Лечение ОА ГСС проводится в основном врачами травматологами-ортопедами и ревматологами. Способы лечения могут быть как хирургическими, так и консервативными. Из-за экстремальных кратковременных кинетических нагрузок, биомеханических и анатомических особенностей ГСС хирургическое лечение и эндопротезирование этого сустава представляют собой сложные задачи. Наиболее распространенным методом лечения прогрессирующего ОА ГСС остается артрорезирование (артродез), который не всегда избавляет пациента от болевого синдрома (БС) и ведет к нарушению кинематики походки [6].

Цель исследования – определить возможность локальной инъекционной терапии ОА ГСС препаратом гиалуроновой кислоты (ГК) как перспективного метода стабилизации хрящевого матрикса.

Применение линейной ГК в лечении ОА ГСС

Молекула ГК построена из регулярно чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и аминоксахара N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных между собой гликозидной связью в длинноцепочечный полисахарид, включающий до 25 тыс. (и более) повторяющихся дисахаридных остатков [7]. Открыл молекулу и ввел термин «гиалуроновая кислота» в 1930-х годах немецкий биохимик К. Мейер, выделив полисахарид из стекловидного тела бычьего глаза (от греч. *hyalos* – стекловидный и уоновая кислота). Позже установлено, что ГК является одним из членов семейства гликозаминогликанов (ГАГ), которое включает также хондроитин-, дерматан-, кератан- и гепарансульфат (состоит из 20–40 дисахаридных остатков), составляющих внеклеточный матрикс (ВКМ) соединительной ткани. Молекулярные комплексы ГАГ с белками называются протеогликанами, функционирующими как «гидрогели» [8, 9]; **рис. 1**.

Спустя десятилетие, в 1947 г., К. Мейер опубликовал большой обзор о биологической роли ГК и гиалуронидазы в норме и патологии, установил органоспецифичность (входит в разной концентрации в состав кожи, глаза, хрящей, синовиальной жидкости, ткани плевры и т.д.) и видонеспецифичность (универсальность для всех млекопитающих и некоторых бактерий) гиалуроната [10]. Молекулярная масса природной ГК в синовиальной жидкости составляет до 7000 кДа, со средним числом примерно 3000 кДа [11, 12]. Она обеспечивает гидратацию и lubricацию сочленяющихся поверхностей; питание брадигрофной (крайне низко васкуляризированной) ткани хряща посредством транспорта веществ, растворенных в синовиальной жидкости; миграцию и взаимодействие хондро-

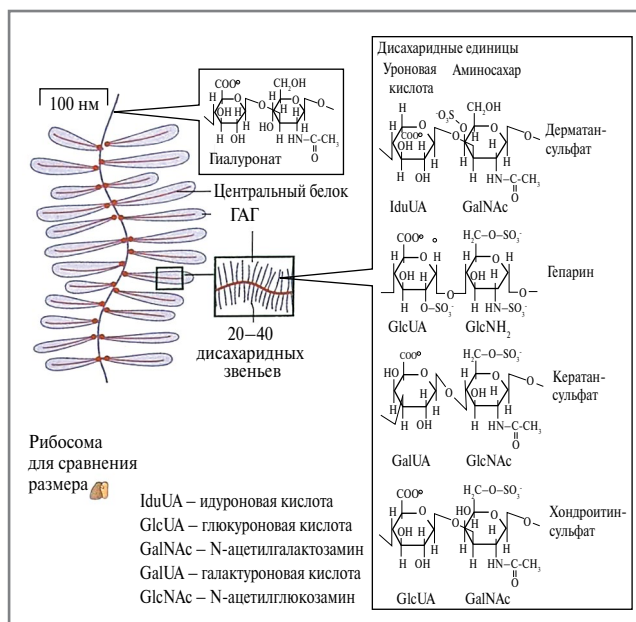


Рис. 1. Протеогликаны ВКМ соединительной ткани [9].

Fig. 1. Proteoglycans of the connective tissue extracellular matrix [9].

цитов; снижение активности провоспалительных медиаторов; стимуляцию репарации. Одной из важных функций ГК ВКМ хряща является связывание «крупных» молекул хондроитин- и кератансульфатов, создающее «буферный объем», который определяет прочность и упругость ткани, помогая преодолевать механическое воздействие на суставы [4, 13, 14].

Современная фармацевтическая промышленность выпускает широкий спектр препаратов ГК, отличающихся технологией производства (из животного сырья или методом бактериальной ферментации), молекулярным весом (от 500 до 3200 кДа), концентрацией (1–2,5%), объемом (от 1 до 4 мл), свойствами (преобладание вискоиндукционных или вязкоупругих эффектов), способом модификации (немодифицированная – линейная или с химическими «сшивками») и кратностью введения (1–5 раз).

Обсудим возможности и преимущества линейной ГК в лечении ОА ГСС. Доказано, что линейная ГК с невысокой молекулярной массой (от 750 до 1600 кДа) обладает следующими свойствами: легко диффундирует в полости сустава и стимулирует выработку эндогенной ГК, запуская долгосрочную вискоиндукцию; угнетает апоптоз и оказывает стимулирующий эффект на метаболическую активность хондроцитов; связывает молекулы воды и сульфатированные ГАГ, повышая упругость хряща; подавляет свободнорадикальное окисление и модулирует воспаление; обладает анальгезирующим эффектом [15]. При изучении фибробластоподобных синовиоцитов, полученных у пациентов, страдающих ОА на ранних стадиях, обнаружено, что ГК, действуя на рецепторы CD44, снижала экспрессию генов интерлейкина-8, индуцибельной синтазы оксида азота и фактора некроза опухоли α . Это свидетельствует о том, что, снижая выработку провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ – ферментов, разрушающих хрящ при ОА, ГК оказывает защитное действие на сустав [16]. Именно поэтому линейная ГК показана на всех стадиях ОА (I–III стадии), может применяться при БС у спортсменов при повышенных нагрузках на ГСС (бегу-



Рис. 2. Установка УЗ-датчика (вид сбоку).

Fig. 2. US-transducer position (side view).

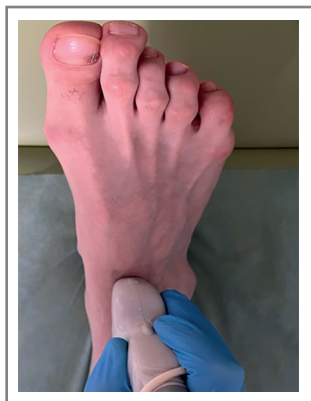


Рис. 3. Установка УЗ-датчика (вид сверху).

Fig. 3. US-transducer position (top view).

ны, прыгуны), состояниях после артроскопических вмешательств с целью обезболивания при противопоказаниях к оперативному лечению.

Основные противопоказания к внутрисуставному введению ГК: аллергия, индивидуальная гиперчувствительность, непереносимость, аутоиммунные реакции на ГК, ее дериваты и/или любому из компонентов, входящих в состав конкретного медицинского изделия; любое инфекционное или неинфекционное заболевание в стадии обострения; кожные заболевания в зоне введения; артрит сустава, подлежащего лечению, в стадии обострения (ревматоидный, подагрический, реактивный, псориатический и др.); беременность [17]. Для снижения риска аллергических реакций предпочтение следует отдавать линейной ГК, полученной путем бактериальной ферментации.

Заранее «идеального» кандидата на положительный эффект от ГК определить трудно, но собственный более чем 10-летний опыт локальной инъекционной терапии показывает, что курсовое лечение (3–5 инъекций с интервалом в 1–2 нед) линейным гиалуронатом более эффективно, в том числе в долгосрочной перспективе, у пациентов с I–II стадией ОА. При ОА III стадии линейная ГК способна оказать обезболивающий эффект, но продолжительность его может оказаться недолгой. Для достижения наилучшего результата (попадание гиалуроната точно в полость сустава, избегание подкожного и внутрисосудистого введения) внутрисуставная инъекция в ГСС осуществляется под ультразвуковой (УЗ) навигацией. Используется линейный УЗ-датчик, ориентированный продольно оси нижней конечности (рис. 2–5). Пункция ГСС сустава осуществляется в положении небольшого подошвенного сгибания иголкой 22G (0,7×40 мм) или 23G (0,6×30 мм).

При УЗ-визуализации ориентиром для введения иглы служит пространство между большеберцовой костью и блоком ТК (рис. 6).

При наличии выпота обязательна его предварительная эвакуация, визуальная и/или лабораторная оценка для исключения воспалительного, геморрагического или септического характера синовита, что является противопоказанием для введения ГК. Игла вводится перпендикулярно оси датчика. Признаком точного попадания в сустав является беспрепятственное введение лекарственного препарата и распространение его по полости сустава при УЗ-контроле. Максимальный объем вводимого препара-



Рис. 4. Использование стальной спицы для создания акустической тени на экране УЗ-аппарата.

Fig. 4. Using of a steel rod to generate an acoustic shadow on the screen of the ultrasound machine.



Рис. 5. Использование стальной спицы для предварительной ориентации хода иглы.

Fig. 5. Using of a steel rod to pre-orient the needle path.

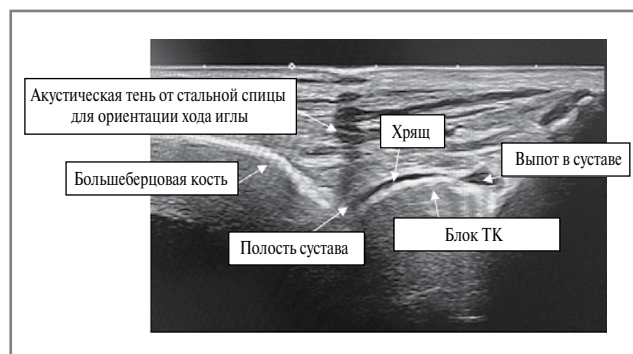


Рис. 6. Вид ГСС на экране УЗ-аппарата.

Fig. 6. View of the ankle joint on the screen of the ultrasound machine.

та ГК в полость ГСС составляет 3 мл. Собственный опыт локальной терапии ОА ГСС препаратами ГК насчитывает приблизительно 60 инъекций в год. Одним из хорошо зарекомендовавших себя гиалуронатом стал препарат Флексотрон® Форте (Flexotрон® Forte) производства СайВижи Байотек Инк., Тайвань. Флексотрон® Форте представляет собой имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций, содержащий 30 мг гиалуроната натрия молекулярной массой примерно 1 МДа в объеме 3 мл (10 мг/мл), полученный путем бактериальной ферментации и предназначенный (согласно инструкции) для лечения ОА, посттравматических и других дегенеративных изменений коленного, тазобедренного, плечевого суставов и ГСС; для восстановления свойств синовиальной жидкости при ортопедической хирургии суставов, а также лицам, имеющим повышенные нагрузки на поврежденные суставы [18]. Учитывая, что при ОА часто страдает не только хрящ, но и ПС (сухожильно-связочный аппарат сустава), согласно консенсусу врачей-экспертов «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней и нижней конечности, а также заболеваний спины и позвоночника», возможна одновременная локальная терапия поврежденных ПС ГСС только 1% ги-

алуронатом при обязательном УЗ-контроле [19]. В асептических условиях возможно разделить препарат ГК из одного преднаполненного шприца Флексотрон® Форте для введения в разные зоны (например, 2 мл – в полость ГСС, 1 мл – по ПС) во время одной инъекционной процедуры с обязательной сменой иглы [17].

Кратность введения (3–5 инъекций) подбирается в каждом случае индивидуально в зависимости от клинической эффективности. Обезболивающее действие возможно как после 1-го введения препарата, так и после курса лечения. Ориентировочная продолжительность эффекта составляет 6 мес после проведения курсового лечения. Собственная практика позволяет утверждать, что на I–II стадии ОА эффект воздействия ГК может быть и более длительным (максимальная пролонгация эффекта до 3 лет). У небольшой части пациентов положительный результат может быть не достигнут или не удовлетворять больного даже после полного курса 5-кратного введения ГК. В данном случае важно следующее:

- 1) назначить дополнительное лабораторное и/или лучевое обследование и пересмотреть диагноз;
- 2) в случае уверенности в диагнозе обсудить с пациентом возможный отсроченный эффект от введения ГК.

Заключение

Переносимость локального введения ГК в ГСС в целом удовлетворительная. Из наблюдаемых нежелательных явлений можно отметить кратковременное усиление БС в первые 1–2 дня после инъекции. Интенсивность БС, как правило, невыраженная, купируется самостоятельно. Важно предупредить пациента о возможности его возникновения и необходимости избегать интенсивной физической нагрузки, тепловых процедур, физиотерапевтического лечения в день выполнения процедуры. При возникновении БС обеспечить покой конечности, применить местно холод на сустав и/или принять нестероидный противовоспалительный препарат (ибупрофен 400–800 мг/сут, нимесулид 100–200 мг/сут, эторикоксиб 90 мг/сут или др.).

Несмотря на развитие фармации и модификации гиалуронатов, линейная ГК была и остается хорошим инструментом в руках ревматолога и травматолога для локальной терапии дистрофических изменений хряща и периапартулярных структур ГСС, а УЗ-навигация при выполнении манипуляции гарантирует точное целевое применение препарата и повышает приверженность пациентов лечению.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «СИСТЕМА ПЛЮС». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by «СИСТЕМА ПЛЮС» company. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БС – болевой синдром
ВКМ – внеклеточный матрикс
ГАГ – гликозаминогликаны
ГК – гиалуроновая кислота
ГСС – голеностопный сустав

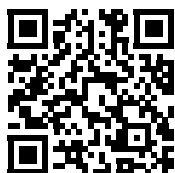
ОА – остеоартроз
ПС – периапартулярная структура
ТК – таранная кость
УЗ – ультразвуковой

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Киселевский Ю.М. Анатомия голеностопного сустава плодов и новорожденных детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2006;3(15):104–7 [Kiselevsky YuM. Anatomy of the ankle joint in fetuses and newborns. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2006;3(15):104–7 (in Russian)].
2. Hegazy MA, Khairy HM, Hegazy AA, et al. Talus bone: normal anatomy, anatomical variations and clinical correlations. *Anat Sci Int*. 2023;98(3):391–406. DOI:10.1007/s12565-023-00712-y
3. Herrera-Pérez M, González-Martín D, Vallejo-Márquez M, et al. Ankle osteoarthritis aetiology. *J Clin Med*. 2021;10(19):4489. DOI:10.3390/jcm10194489
4. Baums MH, Schultz W, Kostuj T, Klinger HM. Cartilage repair techniques of the talus: An update. *World J Orthop*. 2014;5(3):171–9. DOI:10.5312/wjo.v5.i3.171
5. Physiopedia. Ankle Osteoarthritis. Available at: https://www.physio-pedia.com/Ankle_Osteoarthritis. Accessed: 03.10.2023.
6. Котельников Г.П., Иванов В.В., Николаенко А.Н., и др. Эндопротезирование голеностопного сустава. *Гений ортопедии*. 2021;27(5):645–57 [Kotelnikov GP, Ivanov VV, Nikolaenko AN, et al. Total ankle replacement. *Genij Ortopedii*. 2021;27(5):645–57 (in Russian)]. DOI:10.18019/1028-4427-2021-27-5-645-657
7. Цепилов Р.Н., Белодед А.В. Гиалуроновая кислота – «старая» молекула с «новыми» функциями: биосинтез и деполимеризация гиалуроновой кислоты у бактерий и в тканях позвоночных, в том числе в процессах канцерогенеза. *Биохимия*. 2015;80(9):1315–33 [Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic acid is an “old” molecule with “new” functions: Biosynthesis and depolymerization of hyaluronic acid in bacteria and in vertebrate tissues, including in the processes of carcinogenesis. *Biokhimiya*. 2015;80(9):1315–33 (in Russian)].

8. Simoni RD, Hill RL, Vaughan M, Hascall V. The discovery of hyaluronan by Karl Meyer. *J Biol Chem.* 2002;277(39):1-2. DOI:10.1016/S0021-9258(18)36679-1
9. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. 6-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2019 [Kol'man Ia, Rem KG. Nagliadnaia biokhimiia. 6-e izd. Moscow: Laboratoriia znanii, 2019 (in Russian)].
10. Meyer K. The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol Rev.* 1947;27(3):335-59. DOI:10.1152/physrev.1947.27.3.335
11. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27-33. DOI:10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x
12. Загоруйко Ю.Ю., Загоруйко Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(2):45-54 [Zagorulko YY, Zagorulko EY. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular introduction and recent trends in their development (Review). *Drug Development & Registration.* 2020;9(2):45-54 (in Russian)]. DOI:10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54
13. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. *Вестник Башкирского университета.* 2012;17(3):1220-41 [Sigaeva NN, Kolesov SV, Nazarov PV, Vildanova RR. Chemical modification of hyaluronic acid and its use in medicine. *Vestnik Bashkirskogo universiteta.* 2012;17(3):1220-41 (in Russian)].
14. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol.* 2009;28(4 Suppl.):5-67. DOI:10.1177/1091581809337738
15. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: Are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(1):10-37. DOI:10.1053/sarh.2002.33720
16. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(12):1237-47. DOI:10.1016/j.joca.2006.05.009.
17. Консенсус о применении гиалуроновой кислоты при патологии суставов и позвоночника. Режим доступа: https://flexotron.ru/algorithm_of_application. Ссылка активна на 04.10.2023 [Konsensus o primeneniі gialuronovoi kisloty pri patologii sustavov i pozvonochnika. Available from: https://flexotron.ru/algorithm_of_application. Accessed: 04.10.2023 (in Russian)].
18. РЛС*. Флексотрон* Форте (Flexotron* Forte). Имплантат вязко-эластичный стерильный для внутрисуставных инъекций. Инструкция по применению, описание, состав. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/taa/fleksotron-forte-flexotron-forte-implantat-vyazkoelasticnyi-sterilnyi-dlya-vnutrisustavnykh-inekcii-88740>. Ссылка активна на 10.10.2023 [RLS*. Fleksotron* Forte (Flexotron* Forte). Implantat vyzkoelastichnyi steril'nyi dlia vnutrisustavnykh in'ektsii. Instruksiia po primeneniiu, opisanie, sostav. Available at: <https://www.rlsnet.ru/taa/fleksotron-forte-flexotron-forte-implantat-vyazkoelasticnyi-sterilnyi-dlya-vnutrisustavnykh-inekcii-88740>. Accessed: 10.10.2023 (in Russian)].
19. Консенсус «О применении гиалуроновой кислоты для локальной инъекционной терапии патологий верхней и нижней конечности, а также заболеваний спины и позвоночника». Режим доступа: <https://medi.ru/info/27775/> Ссылка активна на 10.10.2023 [Konsensus «O primeneniі gialuronovoi kisloty dlia lokal'noi in'ektsionnoi terapii patologii verkhnei i nizhnei konechnosti, a takzhe zaboлевanii spiny i pozvonochnika». Available at: <https://medi.ru/info/27775/> Accessed: 10.10.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



OMNIDOCTOR.RU