

Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек

Н.А. МУХИН, Ю.С. МИЛОВАНОВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ, И.А. ДОБРОСМЫСЛОВ, Л.Ю. МИЛОВАНОВА

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Реферат

Цель исследования. Изучить возможность снижения избыточной продукции фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови у больных хронической болезнью почек (ХБП) VD стадии путем воздействия на гиперфосфатемию связывающими фосфат препаратами.

Материалы и методы. В исследование включили 25 пациентов с ХБП VD стадии, находящихся на регулярном гемодиализе (ГД), 12 — хроническим гломерулонефритом, 8 — тубулоинтерстициальным нефритом и 5 — гипертензивным нефросклерозом; среди них 15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет, средний возраст на момент включения в исследование $43 \pm 4,5$ года. Проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, аналогичное таковому у больных с более ранними стадиями ХБП. У всех 25 больных изучен уровень FGF-23 в сыворотке крови (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23). Забор цельной крови выполняли через 2 дня после последнего сеанса ГД перед началом очередной процедуры.

Результаты. У находящихся на регулярном ГД пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке коррелировало с длительностью их пребывания на ГД ($r=0,508$; $p<0,001$). Наряду с этим выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,522$; $p<0,001$) между концентрацией FGF-23 в сыворотке и неорганического фосфора, при этом связь гиперфосфатемии с повышением уровня интактного паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови оказалась менее значительной ($r=0,398$; $p<0,05$). В группе больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ($0,9—1,45$ ммоль/л) неорганического фосфора в сыворотке крови по сравнению с группой больных с некорригированной гиперфосфатемией ($>1,45$ ммоль/л) отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ ($p<0,01$). При этом преимущественно снижение уровня FGF-23 и ПТГ достигнуто у тех больных, которым для коррекции гиперфосфатемии назначали не содержащие кальцийсвязывающие фосфат препараты (севеламера гидрохлорид).

Заключение. У больных ХБП, находящихся на регулярном ГД, которым удается достичь и поддерживать целевой уровень неорганического фосфора в сыворотке крови при использовании связывающих фосфат препаратов, не содержащих кальций, отмечены более низкие, чем у больных с некорригированной гиперфосфатемией, уровни FGF-23 ($p<0,01$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек VD стадии, гемодиализ, гиперфосфатемия, паратгормон, фактор роста фибробластов 23-го типа, связывающие фосфат препараты.

The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease

N.A. MUKHIN, YU.S. MILOVANOV, L.V. KOZLOVSKAYA, I.A. DOBROSMYSLOV, L.YU. MILOVANOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study whether the excessive production of serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23) may be reduced with phosphate-binding agents to treat hyperphosphatemia in patients with Stage VD chronic kidney disease (CKD).

Subjects and methods. The investigation enrolled 25 patients with Stage VD CKD on regular hemodialysis (HD) (12 patients with chronic glomerulonephritis, 8 with tubulointerstitial nephritis, and 5 with hypertensive nephrosclerosis); among them there were 15 men and 10 women at the age of 21 to 65 years; their mean age at inclusion in the study was 43 ± 4.5 years. The clinical, laboratory, and instrumental examination similar to that in patients with the early stages of CKD was done. Serum FGF-23 levels (Human FGF-23 ELISA kit using monoclonal antibodies to the full FGF-23 molecule) were investigated in all the 25 patients. A whole blood sample was taken 2 days after the last session of HD before initiation of its regular procedure.

Results. The elevated serum FGF-23 concentrations in the patients on regular HD correlated with their HD duration ($r=0.508$; $p<0.001$). Along with this, a strong direct correlation ($r=0.522$; $p<0.001$) was found between the concentration of FGF-23 in the serum and inorganic phosphorus; at the same time hyperphosphatemia was less significantly associated with higher serum intact parathyroid hormone (PTH) levels ($r=0.398$; $p<0.05$). Lower FGF-23 and PHT levels were noted in a group of patients who could achieve and maintain the target serum inorganic phosphorus level ($0.9—1.45$ mmol/l) compared to that of patients with uncorrected hyperphosphatemia (>1.45 mmol/l) ($p<0.01$). A decrease in FGF-23 and PHT levels was achieved chiefly in the patients who had used phosphate-binders that contained no calcium (sevelamer hydrochloride).

Conclusion. Lower FGF-23 levels were observed in the patients with CHD on regular HD who can achieve and maintain the target serum inorganic phosphorus level when using phosphate-binders that do not contain calcium than in those with uncorrected hyperphosphatemia ($p<0.01$).

Keywords: Stage VD chronic kidney disease, hemodialysis, hyperphosphatemia, parathyroid hormone, fibroblast growth factor 23, phosphate-binding agents.

ВГПТ — вторичный гиперпаратиреоз
 ГД — гемодиализ
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 иПТГ — интактный паратгормон
 ПТГ — паратгормон
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФК — функциональный класс
 ХБП — хроническая болезнь почек
 FGF-23 — фактор роста фибробластов 23-го типа
 URR — коэффициент снижения мочевины

Результаты проспективных исследований дают основание рассматривать фактор роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в качестве нового «уремического токсина» и независимого самостоятельного маркера поражения сердечно-сосудистой системы у больных с диализными стадиями хронической болезни почек (ХБП). В исследовании AgMORR [1] с помощью множественного регрессионного анализа установлено, что высокий уровень FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП является предиктором смерти в течение 1-го года диализной терапии независимо от уровня в сыворотке крови фосфора и паратгормона (ПТГ).

В ряде последних исследований показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо коррелировало с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), кальцификацией сосудистой стенки, а также уровнем протеинурии [2–4]. Так, увеличение концентрации в сыворотке крови FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин почти в 6 раз повышало риск развития атеросклероза [5, 6].

Обсуждается перспектива снижения избыточной сывороточной продукции FGF-23 посредством применения антител, нейтрализующих FGF-23. Разработка стратегий, направленных на снижение продукции FGF-23 в организме, может затормозить темпы прогрессирования ХБП и формирования почечной остеодистрофии.

Цель исследования: изучить возможность минимизации избыточной продукции FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии путем воздействия на гиперфосфатемию связывающими фосфат препаратами.

Материалы и методы

В исследование включили 25 пациентов с ХБП, получавших лечение регулярным гемодиализом (ГД), 12 — хроническим гломерулонефритом, 8 — тубулоинтерстициальным нефритом и 5 — гипертензивным нефросклерозом, среди них 15 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 65 лет, средний возраст на момент включения в исследование $43 \pm 4,5$ года (рис. 1).

У всех 25 больных изучен уровень FGF-23 в сыворотке крови (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23). Забор цельной крови вы-

полняли через 2 дня после последнего сеанса ГД перед началом очередной процедуры. В исследовании, проведенном нами ранее, уровень FGF-23 в сыворотке крови у 30 здоровых добровольцев составлял в среднем $13,0 \pm 3,6$ (8,3–15,5) пг/мл [3].

У пациентов с ХБП VD стадии проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования в объеме, аналогичном таковому у больных с более ранними стадиями ХБП. Адекватность процедур оценивали по индексу KT/V , где K — фактический клиренс диализатора по мочеине (мл/мин), T — продолжительность диализа (мин), V — объем распределения мочевины (мл). При $KT/V > 1,3$ гемодиализ считали адекватным. Средний индекс KT/V составил $1,5 \pm 0,17$ при средней продолжительности процедуры $3,5 \pm 0,84$ ч. Лишь у 1 (4%) пациента зафиксировано $KT/V < 1,3$, у 5 (14,3%) — 1,3, у остальных 96% больных — 1,4 и выше. Мы оценили также URR — коэффициент снижения мочевины, величина которого $> 65\%$ указывала на адекватность диализа. Среднее значение URR составило $75,7 \pm 6,1\%$, что свидетельствовало об адекватном режиме процедур ГД. Содержание кальция в диализирующем растворе составляло 1,5 ммоль/л.

О нарушении минерального обмена судили по уровню общего кальция, фосфора и интактного паратгормона (иПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (у здоровых лиц 16–62 пг/мл; допустимый уровень у больных, находящихся на ГД, 130–300 пг/мл, или 14,4–33 пмоль/л). Рекомендуемый целевой уровень корригированного кальция и фосфора составлял соответственно 8,4–10,0 мг/дл, или 2,1–2,5 пмоль/л и 3,5–6 мг/дл, или 1,13–1,92 пмоль/л.

Для коррекции гиперфосфатемии 10 пациентов получали кальция карбонат, при этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не превышала 1,5 г/сут, а 15 больных получали севеламер гидрохлорид по 1 таблетке (800 мг) 3 раза в сутки.

Результаты

У обследованных больных концентрация FGF-23 в сыворотке крови в 114,9 раза превышала таковую у здоровых лиц (табл. 1).

У находящихся на хроническом диализе пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с длительностью пребывания их на ГД ($r=0,508$; $p<0,001$; рис. 2).

Наряду с этим выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,683$; $p<0,001$) между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора, при этом связь гиперфосфатемии с повышением уровня иПТГ в сыворотке крови оказалась менее значимой ($r=0,398$; $p<0,05$; рис. 3, а). У тех же больных уровень FGF-23 в сыворотке крови прямо коррелировал ($r=0,609$; $p<0,001$) с содержанием иПТГ (см. рис. 3, б).

В то же время в группе больных, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень (0,9–1,45 ммоль/л) неорганического фосфора в сыворотке крови по сравне-

Сведения об авторах:

Мухин Николай Алексеевич — проф., дир. клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней, акад. РАН

Козловская Лидия Владимировна — проф. каф. терапии, внутренних болезней и пульмонологии

Добросмыслов Игорь Александрович — зав. отд. «искусственная почка» УКБ №3, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Милованова Людмила Юрьевна — доцент каф. терапии, внутренних болезней и пульмонологии

Контактная информация:

Милованов Юрий Сергеевич — д.м.н., в.н.с. отд. нефрологии, научно-исследовательского центра; e-mail: yuriy.milovanov@mail.ru

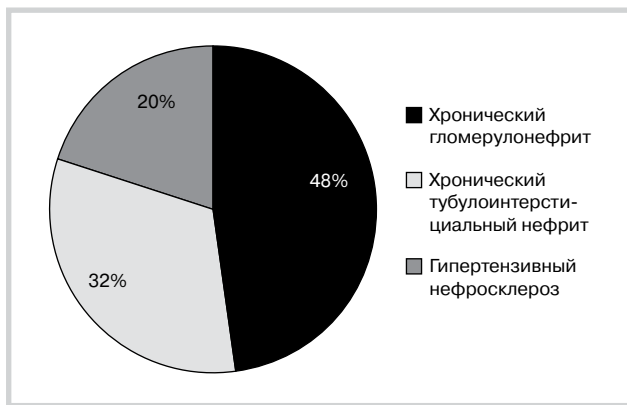


Рис. 1. Распределение 25 обследованных больных по нозологическим формам поражения почек.

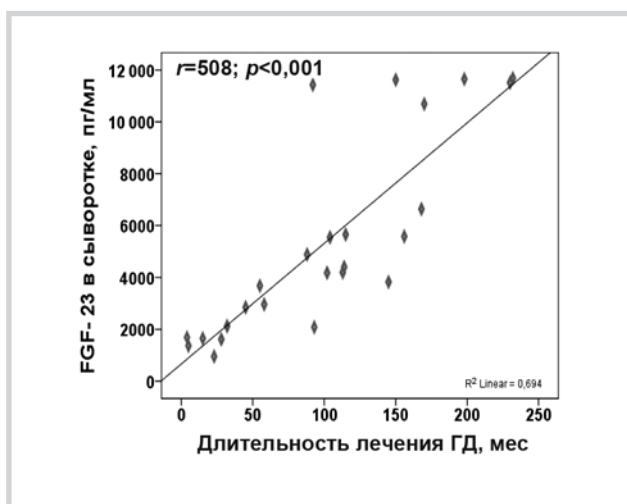


Рис. 2. Связь концентрации FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии с длительностью лечения ГД.

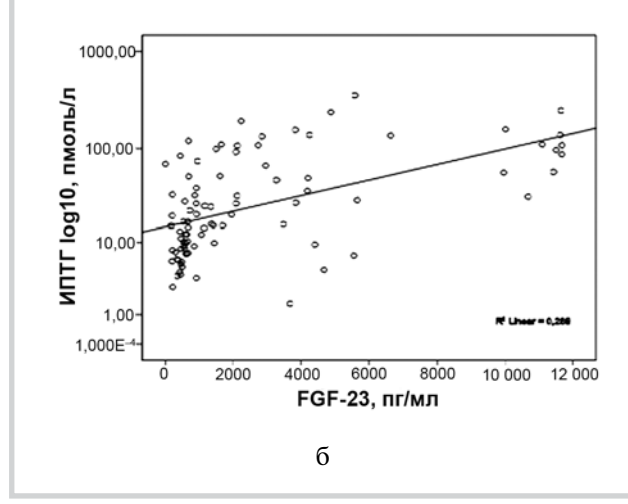
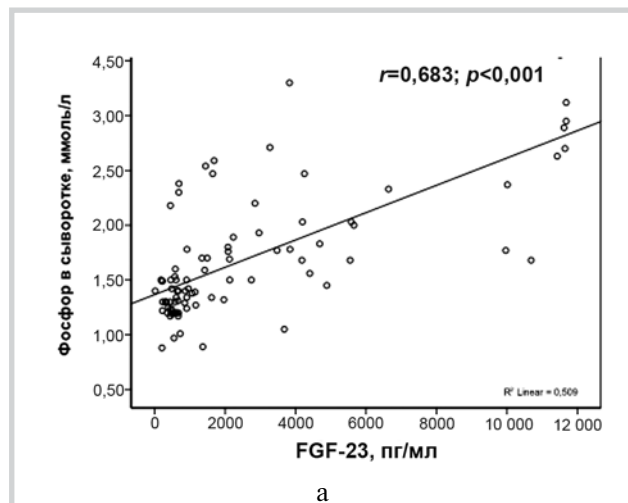


Рис. 3. Взаимосвязь концентрации в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора (а), а также уровня FGF-23 и иПТГ (б) у пациентов с ХБП VD стадии.

Таблица 1. Концентрация FGF-23, фосфора, иПТГ в сыворотке крови у 25 обследованных больных с ХБП VD стадии

Показатель	Значение
FGF-23, пг/мл	1494 (907—2131)
иПТГ, пмоль/л	83,9 (20,4—108,0)
Фосфор, ммоль/л	1,7 (1,5—2,3)
Кальций общий ммоль/л	2,1 (2,0—2,3)

нию с группой больных с некорригированной гиперфосфатемией (>1,45 ммоль/л), отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ ($p<0,01$), причем преимущественно у тех больных, которые для коррекции гиперфосфатемии использовали не содержащие кальций препараты, связывающие фосфат (севеламера гидрохлорид) (рис. 4).

Среди 12 больных, которые в течение не менее 12 мес на преддиализном этапе получали малобелковую диету в сочетании со связывающими фосфат препараты и у которых достигнут целевой уровень неорганического фосфора в

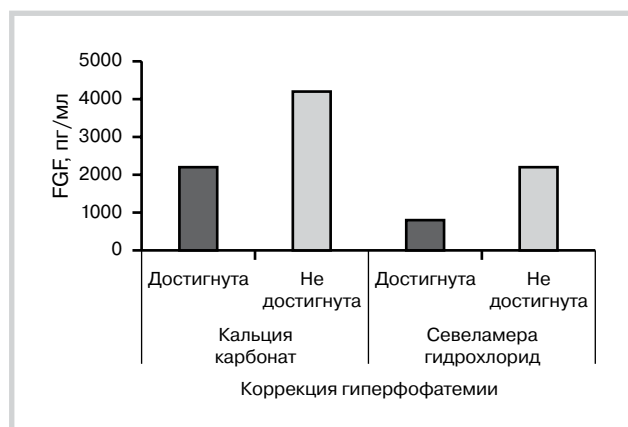


Рис. 4. Уровень FGF-23 в сыворотке крови у больных ХБП VD стадии и гиперфосфатемией в зависимости от способа воздействия на гиперфосфатемию карбонатом кальция или севеламером гидрохлоридом.

сыворотке крови в течение 1-го года лечения регулярным ГД достоверно реже ($\chi^2=8,2; p<0,05$), чем среди 13 больных,

Таблица 2. Преимущества ранней коррекции гиперфосфатемии у больных ХБП для предупреждения избыточной продукции FGF-23 и иПТГ с целью снижения риска ВГПТ и ССО в течение 1-го года ГД

Показатель	Ранняя коррекция гиперфосфатемии		Поздняя коррекция гиперфосфатемии	
	до начала ГД, %	FGF-23, пг/мл	в период начала ГД, %	FGF-23, пг/мл
ВГПТ	2,8	1140,8±226,8	14,2	3170,9±613,2
Ухудшение ФК стенокардии	5,7	2280,±345,3	28,5	5310,4±321,5
Концентрическая ГЛЖ	28,5	1167,5±133,6	57,1	2955,0±422,8
Нарушения ритма сердца	5,7	2001,2±102,1	42,8	4082,5±863,4

у которых коррекция повышенного уровня фосфора в сыворотке начата одновременно с ГД, отмечалось формирование вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). У этих же больных также достоверно реже отмечались сердечно-сосудистые осложнения (ССО) — увеличение функционального класса (ФК) стенокардии, ремоделирование левого желудочка и нарушение ритма сердца (табл. 2).

Обсуждение

В последних исследованиях установлено, что в отличие от классических факторов роста фибробластов, функционирующих паракринно и/или аутокринно, FGF-23 действует главным образом как эндокринный фактор [7]. Основным местом его секреции в организме являются остеоциты [8]. Помимо этого, экспрессия FGF-23 выявлена в клетках, окружающих венозные синусы костного мозга, в вентролатеральных таламических ядрах головного мозга, тимусе и лимфатических узлах, однако вклад их в циркулирующий пул FGF-23 не установлен [7]. Поэтому считают, что содержание FGF-23 в циркуляции обеспечивается преимущественно за счет его продукции остеоцитами [8].

Исследования биологической и физиологической роли FGF-23 *in vivo* стали проводиться в мире сравнительно недавно. Биологическая функция FGF-23 изучена на моделях мышей с заблокированным геном *FGF-23* в условиях введения рекомбинантного FGF-23 и без его применения, а также мышей с гиперэкспрессией FGF-23. У животных с заблокированным геном *FGF-23* выявляли повышение реабсорбции фосфора и увеличение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D [9, 10]. Т. Shimada и соавт. [11] после инъекции экзогенного рекомбинантного FGF-23 мышам с удаленными околощитовидными железами отметили снижение экспрессии мРНК $25(\text{OH})_2\text{D}$ -1 α -гидроксилазы и ускорение деградации $25(\text{OH})_2\text{D}$ с дальнейшим снижением уровня фосфора в сыворотке крови, что сочеталось с редукцией активности натрий-фосфорного котранспортера (NaPi-2 II).

Секретируемый остеоцитами FGF-23 действует на комплекс FGF-1c R/Klotho в почках (костно-почечная связь) и на околощитовидные железы (костно-околощитовидная связь), которые также имеют рецепторы FGF и трансмембранную форму Klotho и являются вторым органом-мишенью для FGF-23 после почек [7]. В почках FGF-23 подавляет образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ингибируя фермент 1 α -гидроксилазу, который конвертирует переход $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и стимулирует образование 24-гидроксилазы, превращающей $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в его неактивные метаболиты в проксимальных канальцах почек.

Одновременно FGF-23, подавляя экспрессию натрий-фосфорного котранспортера обоих типов (Па и Пс), расположенных на апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев, усиливает почечную экскрецию фосфора [7, 8].

Получены новые данные о блокирующем действии FGF-23 на продукцию и секрецию ПТГ. Показано, что FGF-23 активирует митогенактивированный протеинкиназный путь и таким образом ингибирует экспрессию матричной РНК ПТГ и его секрецию как *in vivo* у крыс, так и *in vitro* в культуре клеток околощитовидных желез [7]. В другом исследовании установлено повышение под влиянием FGF-23 экспрессии паратиреоидной 1 α -гидроксилазы [6]. Поскольку ПТГ является индуктором экспрессии гена $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, то подавление ПТГ, вызываемое FGF-23, уменьшает экспрессию соответствующего гена и уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке крови, тем самым замыкая отрицательную обратную связь гомеостаза витамина D. В то же время получены данные о способности ПТГ влиять на продукцию FGF-23 остеоцитами. Этот вывод сделан на основании экспериментального исследования, в котором выявлено снижение уровня FGF-23 у мышей с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии [7].

Уровень FGF-23 в сыворотке крови увеличивается одновременно с прогрессирующим снижением функции почек, и содержание фосфора в сыворотке крови заметно не повышается до тех пор, пока СКФ не падает <30 мл/мин/1,73 м² [1, 3]. При достижении ХБП IIIA стадии описанный механизм компенсации становится недостаточно эффективным, и развивается стойкая гиперфосфатемия, стимулирующая усиленную секрецию FGF-23 и ПТГ [3, 4]. При достижении конечной, V стадии, ХБП концентрация FGF-23 может превышать норму в 100–1000 раз.

Установлено, что при прогрессировании хронической почечной недостаточности усугубляются дефицит и резистентность кофакторов к циркулирующему белку FGF-23, а это стимулирует его неконтролируемую гиперпродукцию с многократным повышением концентрации в сыворотке крови по механизму «порочного круга».

В многократных экспериментальных исследованиях показано, что в условиях гиперфосфатемии функция скелета как резервуара фосфата блокируется, однако при этом потребность костной ткани в фосфоре, напротив, увеличивается. Это стимулирует повышение его концентрации в крови, а новым резервуаром для его депонирования становятся мягкие ткани и сосуды [7]. Таким образом, у пациентов с конечной стадией ХБП, несмотря на очень высокий уровень FGF-23, развиваются

гиперфосфатемия, дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, повышение уровня ПТГ. Кроме того, увеличивается частота развития адинамической болезни костей, связанной с относительно низким уровнем ПТГ в крови [8, 9]. Эти изменения в сочетании со снижением экскреции кальция ответственны за развитие таких осложнений ХБП, как почечная остеодистрофия, кальцификация сердца и сосудов с последующим развитием ССО и неблагоприятными исходами ХБП [11].

FGF-23 признан важным независимым предиктором неблагоприятного прогноза болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний, причем в регрессионном анализе Кокса уровень фосфора потерял свое прогностическое значение после корректировки на уровень FGF-23 в сыворотке крови.

В клинических исследованиях обнаружено, что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови является независимым фактором риска быстрого прогрессирования ХБП, развития резистентного к терапии ВГПТ, повышения индекса кальцификации сердца и сосудов и летальности у больных, находящихся на диализе [5, 9].

ЛИТЕРАТУРА

- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wold M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med*. 2008;359(6):584-592. doi:10.1056/NEJMoa0706130.
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman HI, Kilic S, Demirkaya E, Eyleten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M. and Zoccali C. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;78:679-685. doi:10.1038/ki.2010.194.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Сывороточные уровни морфогенетических белков — фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Клото (Klotho) при ХБП: клиническое значение. *Клиническая нефрология*. 2013;2:10-18. doi:10.2331/susian. 32.804.
- Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. *Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III—IV (Systematic Review and Meta-Analysis)*. *Chronic Kidney Disease and renal Transplantation*. Ed. by Manisha Sahay. INTECH; 2012. doi:10.1037/0003-066x.59.1.29.
- Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Крюкова Д.В. Клиническое значение фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho при хронической болезни почек. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):1-5. doi:10/ct8vzd.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351(13):1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Neveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest*. 2007;117:4003-4008. doi:10.1172/JCI32409.
- Maizel J, Six I, Dupont S, Secq E, Dehedin B, Barreto FC, Benchitrit Joyce, Poirot S, Slama M, Tribouilloy C, Choukroun G, Mazière JC, Druke TB, Massy ZA. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2013;84:491-500. doi:10.1038/ki.2013.110.
- Craver L, Marco MP, Martinez JM, Rue M, Borrás M, Martín ML, Sarro F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1171-1176. doi:10.1093/ndt/gfl718.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Selected Klotho and Chronic Kidney disease. *Advanc Exper Med Biol*. 2012;728:126-157. doi:10.1007/978-1-4614-0887-1_9.
- Shimada T, Yamazaki Y, Hasegawa H, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Nakahara K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Min Res*. 2004;19(4):429-435. doi:10.1359/JBMR.0301264.

Поступила 29.10.2015