

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АХОНДРОПАЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ МАССЫ (ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ»)

М. Х. Тимаев — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач — травматолог-ортопед детского травматолого-ортопедического отделения; **А. В. Сертакова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, научный сотрудник отдела инновационных проектов и технологий в ортопедии, кандидат медицинских наук; **А. В. Алиева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач-ординатор детского травматолого-ортопедического отделения.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL OUTCOMES FOR ACHONDROPLASIC CHILDREN RECEIVING PRP-THERAPY (A CASE–CONTROL STUDY)

M. Kh. Timaev — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Trauma Orthopedist of Department of Pediatric Traumatology and Orthopedics; **A. V. Sertakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Research Assistant of Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **A. V. Alieva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Resident Doctor of Department of Pediatric Traumatology and Orthopedics.

Дата поступления — 14.05.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

Тимаев М. Х., Сертакова А. В., Алиева А. В. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с ахондроплазией с использованием обогащенной тромбоцитарной массы (исследование «случай-контроль»). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 757–761.

Цель: оценить результаты хирургического лечения пациентов детского возраста с ахондроплазией (АХП) на фоне применения плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma/PRP), в контексте удлинения длинных трубчатых костей. **Материал и методы.** За 2014–2018 гг. на базе детского травматолого-ортопедического отделения НИИТОН СГМУ обследовано и прооперировано 27 пациентов с АХП, средний возраст которых составил $4,7 \pm 2,1$ лет (интервал 4–11 лет). Обследование проводили в объеме стандартного клинического обследования и рентгенологического обследования. Все пациенты были разделены на две группы, критерием разделения служило интраоперационное применение PRP-терапии (аутоплазматерапия или плазмолифтинг). Первую группу ($n=14$) составили больные, которым выполнялся чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез без применения PRP (англ. Platelet-Rich Plasma — обогащенная тромбоцитами плазма), во 2-й группе ($n=13$) всем пациентам введена PRP. **Результаты.** В 1-й группе ($n=14$) индекс консолидации регенерата (distraction consolidation index/DCI) составил 72 ± 7 дней/см (хорошие и удовлетворительные результаты) и средний размер достигнутого регенерата — $4,5 \pm 2,5$ см. Во 2-й группе с применением PRP DCI составлял 65 ± 10 дней/см (хорошие результаты), а размер регенерата — $6,5 \pm 2,5$ см. В 1-й группе преобладали секционные, латеральные и центральные формы регенерата, у пациентов после PRP-терапии отмечали веретенообразную и цилиндрическую формы регенерата. **Заключение.** Применение PRP-терапии на всех этапах плановой дистракции при остеотомии конечностей позволяет значимо улучшить индекс консолидации, активизировать ремоделирование костной ткани в зоне остеотомии с геометрически более выгодным типом формирования костных трабекул.

Ключевые слова: ахондроплазия, чрескостный дистракционный остеосинтез, PRP-терапия.

Timaev MKh, Sertakova AV, Alieva AV. Comparative analysis of surgical outcomes for achondroplastic children receiving PRP-therapy (a case-control study). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 757–761.

Objective: To assess surgical outcomes in achondroplastic pediatric patients receiving PRP-therapy (Platelet-Rich Plasma therapy) for lengthening long bones. **Material and Methods:** 27 achondroplastic patients had been examined and operated in the pediatric trauma orthopedic department of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky in 2014–2018, their mean age 4.7 ± 2.1 y. o. (4–11 y. o. range). The examination involved conventional clinical examination as well as X-ray examination. All patients were divided into 2 groups, the division criteria being intraoperative application of PRP-therapy (autoplasma therapy or plasmolifting). Group 1 ($n=14$) was made up of patients who had undergone transosseous compression distraction osteosynthesis with no PRP employed while all patients of Group 2 ($n=13$) had received PRP injections. **Results:** The distraction consolidation index (DCI) in Group 1 ($n=14$) was 72 ± 7 days/cm (good and satisfactory results) and the average length of the grown distraction was 4.5 ± 2.5 cm. In PRP-therapy employed Group 2 DCI was 65 ± 10 days/cm (good results) and the distraction length was 6.5 ± 2.5 cm. In patients of Group 1 sectioned, lateral and central forms of the distraction prevailed while in patients who had received PRP-therapy spindle and cylinder forms of the distraction were observed. **Conclusion:** PRP-therapy employed in all stages of the elective distraction at limb osteotomy allows significant DCI improvement as well as activation of bone tissue remodeling in the osteotomy area, the geometric type of trabeculae formation being more beneficial.

Keywords: achondroplasy, transosseous distraction osteosynthesis, PRP-therapy.

Введение. АХП представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное точечной мутацией гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), с пенетрантностью в 100%. Относится к категории скелетных системных дисплазий, характеризующейся ненормальным энхондраль-

ным ростом трубчатых костей, позвоночника и костей черепа (специфический фенотип) [1, 2]. Частота распространённости в мире приблизительно 1:10000–30000 новорожденных без привязанности к половой принадлежности [2]. Пациенты с АХП отличаются хорошим уровнем соматического и психического здоровья, однако у них имеются ортопедические и неврологические проблемы. Относительно качества жизни больных особенно беспокоит низкорослость, в среднем рост мужчин достигает $131 \pm 5,6$ см,

а у женщин — $124 \pm 5,9$ см. В связи с этим на данный момент актуальна хирургическая ортопедическая коррекция в виде удлинения, позволяющая увеличить рост в среднем на 20,5 см [3, 4]. Эффективным и широко применяемым в отношении удлинения конечностей по-прежнему является метод аппаратного компрессионно-дистракционного остеосинтеза с поэтапным формированием костной мозоли. Вместе с тем, на период хирургической коррекции длины конечностей также важно обеспечить полноценность дистракционного регенерата, что решается различными путями ускорения ремоделирования костной ткани. Большое распространение для регенерации суставных тканей получили технологии внедрения клеток и клеточных продуктов в качестве «ускорителя» регенерации. Несмотря на повсеместное использование отдельных направлений ортобиологии в педиатрической практике (PRP-терапии, дериватов костного мозга), исследования в отношении их доказанной эффективности и валидности применения не проводились [5–7]. В связи с этим, мы представили результаты одномоментного «случай-контроль»

исследования PRP-терапии в детской ортопедии как одного из шагов вперед.

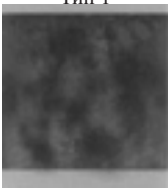



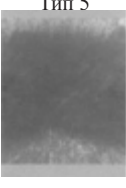
Цель — оценить результаты лечения пациентов с АХП с использованием PRP-терапии в контексте удлинения длинных трубчатых костей.



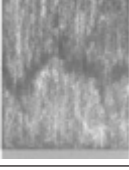

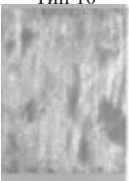
Материал и методы. На базе детского травматолого-ортопедического отделения НИИТОН СГМУ за период с 2014 по 2018 г. обследовано и прооперировано 27 пациентов с АХП, средний возраст которых составил $4,7 \pm 2,1$ года (интервал 4–11 лет), сроки наблюдения составили $4,2 \pm 0,5$ года. Использовали рентгенологические параметры классификации R. Li с соавт. [8], созданной для специальной оценки костного регенерата по форме в сочетании с характеристиками индекса консолидации (табл.).

Исследование проводилось на основании подписания информированного согласия законными представителями испытуемых и разрешения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 1 от 20.01.2014) согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Таблица

Классификация дистракционного регенерата R. Li с соавт., 2006 [8]

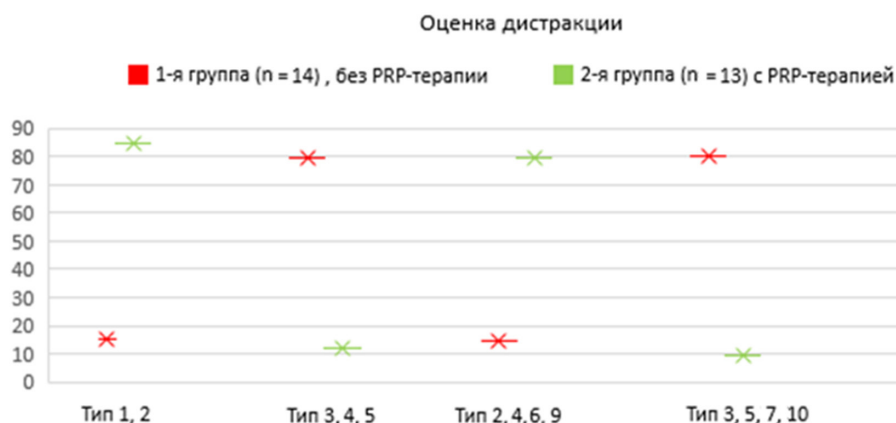
Тип регенерата	Характеристика
Тип 1 	В течение первых 30 дней после остеотомии формируется бесструктурная костная модель регенерата с островками костной ткани
Тип 2 	Через 2 месяца после операции формируется регенерат в виде однородных продольных столбиков низкой плотности, соединяющих линии остеотомии
Тип 3 	Через 2 месяца после операции имеется новообразованная кость в виде плотной мозоли с островками полноценной костной ткани с достаточной фиксацией фрагментов после остеотомии
Тип 4 	Через 3 месяца после операции сформированы боковые костные массы с центральной рентгеногативной зоной регенерата
Формирование регенерата в первые 3 месяца после остеотомии может происходить по типу 1, 2, 3 или 4	
Тип 5 	Возникает через 4 месяца после операции и представляет собой овальную костную мозоль с явлениями склероза у концов кости и разреженностью в средней части регенерата. Данный тип интерпретируется как регенерат плохого качества

Тип регенерата	Характеристика
<p>Тип 6</p> 	<p>Костная мозоль имеет равномерную промежуточную плотность с плотным окостенением. Кость становится структурно непрерывной</p>
<p>Тип 7</p> 	<p>Регенерат имеет промежуточную плотность с неоднородным строением. Костная масса регенерата аморфна, включает кисты. Этот тип формируется через 5 месяцев после операции.</p>
<p>Тип 8</p> 	<p>Появляется через 6–7 месяцев после операции. Представляет собой зубчатую костную мозоль с зонами просветления.</p>
<p>Типы регенерации 5–8 расцениваются как промежуточные формы и указывают на раннюю стадию консолидации</p>	
<p>Тип 9</p> 	<p>Демонстрирует нормальную костную плотность с гомогенной структурой, возникает через 9 месяцев после остеотомии. Сформирована кортикальная костная пластина регенерата</p>
<p>Тип 10</p> 	<p>Регенерат неоднородной плотности, имеются дефекты в виде кист, фрагменты сливаются, однако имеется неоднородность регенерата, в участках кортикального слоя — зубчатые просветления и дефекты</p>

Примечание: типы консолидации коррелируют с индексом консолидации (DCI), для которого вычислены средние нормальные значения: прирост 72 дня/1 см (SD±42 дня) и общая длина регенерата 6,5 см (SD±3,3). Типы регенерата 2, 4, 6 и 9 соответствуют хорошему результату (DCI<80 дней/см), тогда как типы 3, 5, 7 и 10 более вероятны для сниженного темпа костного прироста (DCI > 80 дней/см). Типы 5 и 7 демонстрируют, что существует необходимость в лечебной тактике, чтобы избежать неудовлетворительного исхода.

В 1-ю группу вошли 14 пациентов, которым выполнен чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез без стимуляции ремоделирования костной ткани. Во 2-ю группу были включены 13 пациентов, объем оперативного вмешательства которых составил аутоплазмотерапия + чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез. Приготовление и инъекцию обогащенной тромбоцитами плазмы осуществляли в условиях перевязочного кабинета с последующей доставкой в операционную по стандартизированной методике. После этапа наложения аппарата внешней фиксации (АВФ) специальным шприцом PRP-масса вводилась непосредственно в зону остеотомии. В ранний послеоперационный период проводили дистракцию по 0,25 мм 4 раза (1 мм в сутки). На этапе амбулаторного долечивания продолжали дистракцию в том же объеме, чему обучали родителей. Продолжительность дистракции — 2,5 месяца, временной вариационный ряд нахождения пациентов с АВФ составлял 4,5–7,5 месяца (4,9 [4,2; 7,9]). Точки исследования фиксировали с помощью оценки размеров дистракционного регенерата и типа регенерата [8] — каждые 10 дней в период дистрак-

ции, затем раз в месяц до полного образования костной мозоли (3–6 месяцев). Удлинение выполнялось следующим образом: монолокально накладывались АВФ «плечо — плечо», «бедро — бедро», «голень — голень». На бедро — АВФ, состоящий из двух сегментов, на каждом сегменте по два стержня Шанца, сегменты соединены между собой двумя резьбовыми штангами. Дистракция по стандартной схеме на 7-е сутки по 0,25 мм 4 раза в сутки. На голени применялся АВФ, состоящий из колец, спиц Киршнера и соединяющих узлов. Удлинение происходило параллельно симметрично с поэтапным рентгеноконтролем 10–14 дней один раз до окончания дистракции. Общая длина варьировалась от 15 до 17 см; бедро — 8–9 см, голень 7–8 см, плечо — 6–8 см. Статистическое исследование проводили с помощью пакета надстроек к Microsoft Excel AtteStat 12.0.5 («Microsoft Corporation», США). Количественные показатели представляли в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Оценку значимости различий медиан осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни в связи с малочисленностью выборки и опровержением



Рентгенологическая сравнительная оценка дистракционного регенерата у пациентов разных групп по совокупности контрольных исследований (10 дней; 30 дней; 60–90 дней; 120–180 дней), данные переведены в %

гипотезы о нормальном распределении вариационных рядов критериями Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Статистическая гипотеза считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. В 1-й группе ($n=14$) индекс консолидации (DCI) составил 72 ± 7 дней/см (хорошие и удовлетворительные результаты), средний размер достигнутого регенерата — $4,5 \pm 2,5$ см ($p < 0,05$). Во 2-й группе с применением PRP DCI составлял 65 ± 10 дней/см (хорошие результаты), размер регенерата — $6,5 \pm 2,5$ см ($p < 0,05$). Несмотря на удовлетворительные показатели DCI в двух группах, значения в первой были пограничными и близкими к удовлетворительным, в то время как во 2-й группе фиксировали хорошие результаты как по консолидации, так и по размерам достигнутой дистракции. Динамика в отношении формы и типа регенерации представлена на рис.

Как следует из анализа данных, у пациентов 2-й группы преобладала веретенообразная и цилиндрическая форма регенерата, в 1-й группе отмечали наличие латерального, секционного и центрального характера регенератов. Удовлетворительным результатом лечения считали удлинение сегмента на 6,5–8 см и образование костной мозоли в течение 4–6 месяцев. Восстановление пациентов после оперативного лечения во 2-й группе исследования статистически значимо происходило в более короткие сроки по сравнению с пациентами 1-й группы. Средний срок возвращения пациентов к режиму обычных физических нагрузок в 1-й группе составил $7,5 \pm 0,8$ месяца, во 2-й группе — $5,0 \pm 0,5$ месяца.

Обсуждение. Немалый опыт применения PRP в травматологии и ортопедии подтолкнул нас к изучению ее эффектов при ятрогенных остеотомиях, в частности при АХП. PRP представляет собой естественный источник сигнальных молекул, которые активируют высвобождение ростовых факторов, цитокинов и других биологически активных веществ, способствующих модификации обмена микроокружения организма [9–12]. Концепцию данной разновидности плазмы разработали гематологи в 1970-е гг. для лечения тромбоцитопении [13, 14]. Спустя 10 лет PRP стали использовать во многих областях медицины (челюстно-лицевая хирургия, дерматология и др.), включая ортопедию. Применительно к нашей области ценностью обладают следующие компоненты плазмы: семейство морфогенетических белков (BMP), TGF β , PDGF, VEGF/FGF,

которые контролируют ключевые звенья остеобластообразования, ремоделирования хряща и ангиогенеза [13]. К примеру, масштабный систематический обзор A. Roffi с соавт. [15], включающий 45 доклинических и 19 клинических исследований, демонстрировал хорошие результаты консолидации костных дефектов в 91,1%, с гистологической верификацией стимуляции остеогенеза — в 84,4%. Немало работ и российских авторов, доказывающих позитивный эффект применения PRP при лечении переломов и ложных суставов [16–18].

Рентгенологические данные, полученные у пациентов с применением PRP, демонстрировали наиболее благоприятные формы образования костного дистракционного регенерата, а также типа консолидации (типы 2, 4, 6, 9) [19–21]. Данным типам регенерации присущи формирование однородной плотной костной ткани, раннее формирование боковых стенок из костных балок и кортикального вещества [8].

Таким образом, дистракционный остеосинтез в комбинации с PRP-терапией позволяет пациентам быстрее адаптироваться среди сверстников, «догнать» их по физическим показателям по сравнению с изолированным оперативным вмешательством, однако требуется более продолжительное изучение пациентов с АХП. Наше исследование лимитировано по количеству наблюдений, а также времени контроля использованием классического метода диагностики (рентгенологии); в дальнейшем его планируется расширить.

Выводы. У пациентов с применением аутоплазматерапии сформировались наиболее благоприятные типы дистракционного регенерата по классификации R. Li с соавт. (2006), а индекс консолидации оставался в пределах средних нормальных значений. Применение PRP-терапии на всех этапах плановой дистракции при остеотомии конечностей позволяет значимо улучшить индекс консолидации, активизировать ремоделирование костной ткани в зоне остеотомии с геометрически более выгодным типом формирования костных трабекул.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках разработки темы инициативного плана НИИТОН Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики травм и заболеваний опорно-двигательной и нервной систем» (регистрационный номер АААА-А18-А18-118060790019-0).

References (Литература)

1. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Developmental dynamics* 2017; (246): 291–309. DOI: 10.1002/DVDY.24479.
2. Unger S, Bonafe L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep* 2017; (2): 53–60. DOI: 10.1007/s11914-017-0347-2.
3. Diachkova GV, Aranovich AM, Diachkov KA, et al. Orthopaedic, psychological, social and philosophical aspects of achondroplasia patients treated with the Ilizarov method. *Genij Ortopedii* 2018; 24 (4): 465–73. Russian (Дьячкова Г.В., Аранович А.М., Дьячков К.А. и др. Ортопедические, психологические, социальные и философские аспекты в решении проблемы лечения больных ахондроплазией по методу Илизарова. *Гений ортопедии* 2018; 24 (4): 465–73). DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-465-473.
4. Shchukin AA, Aranovich AM, Popkov AV, et al. Evaluation of the results of lower limb lengthening in patients with systemic skeletal diseases accompanied by pathologically short stature. *Genij Ortopedii* 2014; (2): 44–51. Russian (Щукин А.А., Аранович А.М., Попков А.В. и др. Оценка результатов удлинения нижних конечностей у больных с системными заболеваниями скелета, сопровождающимися патологически низким ростом. *Гений ортопедии* 2014; (2): 44–51).
5. Fice MP, Miller JC, Hannon CP, et al. The Role of platelet-rich plasma in cartilage pathology: an updated systematic review of the basic science evidence. *Arthroscopy* 2019; 35 (3): 961–76. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.10.125.
6. Goddard NV, Waterhouse N. Regenerative medicine, stem cell therapies, and platelet-rich plasma: where is the evidence? *Aesthetic Surgery Journal* 2020; 40 (4): 460–5. DOI: 10.1093/asj/sjz317.
7. Murphy RF, Mooney JF. Orthobiologics in pediatric orthopedics. *Orthop Clin North Am* 2017; 48 (3): 323–31. DOI: 10.1016/j.ocl.2017.03.007.
8. Li R, Saleh M, Yang L, et al. Radiographic classification of osteogenesis during bone distraction. *J Orthop Res* 2006; 24 (3): 339–47. DOI: 10.1002/jor.20026.
9. Alves R, Grimalt RA. Review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord* 2018; 4 (1): 18–24. DOI: 10.1159/000477353.
10. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013; (8): 645–58. DOI: 10.2217/rme.13.59.
11. Andia I. Platelet-rich plasma biology. In: Alves R, Grimalt R., eds. *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. Barcelona: Ediciones Mayo, 2016; p. 3–15.
12. Rughetti A, Giusti I, D'Ascenzo S, et al. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. *Blood Transfus* 2008; (6): 12–7. DOI: 10.2450/2008.0026–07.
13. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014; 7 (4): 189–97. DOI: 10.4103/0974–2077.150734.
14. Klymovytskyi VH, Soloviov IA. The use of platelet-rich plasma in the treatment of soft and bone tissue injuries (review). *Trauma* 2015; 16 (6): 77–80. Russian (Климовицкий В.Г., Соловьев И.А. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении повреждений мягких и костных тканей (обзор литературы). *Trauma* 2015; 16 (6): 77–80).
15. Roffi A, Matteo BD, Krishnakumar GS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *International Orthopedics* 2017; 41 (2): 221–37. DOI: 10.1007/s00264-016-3342-9.
16. Malygina MA, Borovkova NV, Sakharova OM, et al. The use of platelet rich plasma in diseases and injuries of the musculoskeletal system. *Transplantology* 2017; 9 (4): 325–34. Russian (Малыгина М.А., Боровкова Н.В., Сахарова О.М. и др. Применение богатой тромбоцитами плазмы при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата. *Трансплантология* 2017; 9 (4): 325–34). DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-4-325-334.
17. Kesyan GA, Berchenko GN, Urazgildeev RZ, et al. Combined application of platelet-rich plasma and biocomposite material collapan in complex treatment of patients with non-united fractures and pseudarthrosis of extremity long bones. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics* 2011; (2): 26–32. Russian (Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. и др. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно не срастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2011; (2): 26–32).
18. Obolenskij VN, Ermolova DA, Makarov MS. Regeneration processes stimulation for chronic wounds using PRP: clinical experimental study. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal* 2016; (1): 38–43. Russian (Оболенский В.Н., Ермолова Д.А., Макаров М.С. Стимуляция регенераторных процессов в хронических ранах с помощью богатой тромбоцитами аутоплазмы: клинико-экспериментальное исследование. *Клиническая и экспериментальная хирургия* 2016; (1): 38–43).
19. Vade A, Eissenstat R. Radiographic features of bone lengthening procedures. *Radiology* 1990; (174): 531–7.
20. Eyres KS, Bell MJ, Kanis JA. Methods of assessing new bone formation during limb lengthening. *Ultrasonography, dual energy X-ray absorptiometry and radiography compared*. *J Bone Joint Surg* 1993; (75): 358–64.
21. Minty I, Maffulli N, Hughes TH. Radiographic features of limb lengthening in children. *Acta Radiol* 1994; (35): 555–9.