

М.О. Камінська

ПОРУШЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КІСТОК У ДІТЕЙ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра дитячої хірургії
(зав. – д. мед. н., проф. В.А. Дігтяр)*

Ключові слова: *репаративна регенерація, фактори ризику, уповільнена консолидація, хибний суглоб, діти*

Key words: *reparative regeneration, risk factors, retarded consolidation, pseudarthrosis, children*

Резюме. *В статті представлено сучасний погляд на проблему стадійності репаративної регенерації кістки. Проведено аналіз літературних джерел (вітчужинських та іноземних) та власних досліджень про вплив локальних факторів ризику на процес репаративної регенерації при переломах кісток у дітей. Ці фактори розділені на три основні групи: залежні від травмируючого впливу та характеру травми, пов'язані з лікуванням, пов'язані з ускладненнями. Розглянуто дані про вплив системних факторів на процес репаративної регенерації, а саме: вік, рівень фізичної активності, захворювання, особливості харчування, гормональні речовини, лікарські препарати, екологічне середовище. Представлено різні варіанти класифікації порушень репаративної регенерації кісток у дітей.*

Summary. *The article presents a modern view on a problem of staging of reparative regeneration of a bone. Analysis of literature sources (Ukrainian and foreign ones) and our own researches about influence of local risk factors on the process of reparative regeneration in case of bone fractures in children is presented. These factors are divided into three basic groups: dependent on injuring action and trauma character, connected with treatment, connected with complications. The data on impact of systemic factors on the process of reparative regenerations are considered, namely: age, a level of physical activity, past diseases, specific features of nutrition, hormonal substances, medicines, ecological environment. Different variants of classification of impairments of reparative regeneration in children are presented.*

Проблема відновлення цілісності кісток при переломі має одне з першорядних значень у травматології. Незважаючи на те, що при репаративній регенерації є передумови до повного відновлення кісткових структур замість утрачених, відсоток ускладнень після травматичних ушкоджень залишається досить високим. Частота розвитку цих порушень, за даними літератури, становить від 2,5% до 18% [7,11,21]. З цього випливає необхідність розробки нових експериментально-теоретичних підходів до проблеми репаративної регенерації кістки, що включають з'ясування біологічних механізмів, вивчення формування складних клітинних і тканинних структур та факторів, що керують процесами регенерації.

Одним з головних питань репаративної регенерації кістки є систематизація даних про стадійність процесу, тому що нові знання, пов'язані з розвитком молекулярної біології, біохімії, морфології, генетики та інших наук, дають можливість переглянути існуючі уявлення і розробити прогностичні критерії ризику розвитку уповільненої консолидації перелому.

У клінічній практиці немає єдності поглядів на етіологію порушення репаративної регенерації, класифікацію, визначення показань до консервативної та оперативної тактики лікування. Викладене визначає необхідність аналізу цієї проблеми на підставі даних літератури.

Особливості організації кісткової тканини при загоєнні перелому.

За сучасними уявленнями, у процесі репаративної регенерації для проведення фармакотерапії необхідно виділяти наступні стадії, терміни перебігу яких накладаються одна на одну [16].

1 стадія - запалення (0-5 день після травми). Травматичне ушкодження кістки супроводжується некрозом клітин і вивільненням гідролітичних ферментів, крововиливом із кровоносних судин кістки і кісткового мозку. Запальний процес виступає як індуктор, що запускає каскад локальних та системних механізмів, спрямованих на загоєння перелому. Утворюється гематома, що служить джерелом гемопоетичних клітин і тромбоцитів, останні сприяють стабілізації гематоми і виділяють фактори росту.

Клітини, що збираються в зоні запалення на

початковому етапі, – це поліморфноклітинні нейтрофіли і макрофаги, пізніше з'являються тучні клітини. Припускають, що останні стимулюють місцеві процеси кровообігу, тому що містять гепаринові частки в цитоплазмі. У наш час отримані нові знання про клітинні джерела регенерації і поведження клітин у регенераті. Сформовано уявлення про наявність як мінімум двох типів остеогенних клітин (що беруть участь у формуванні кісткового регенерату) – детермінованих до остеогенезу (стромальні клітини кісткового мозку, кісткові клітини скелету) і індукцибельних до остеогенезу (переваскуляції, клітини періосту і ендосту та ін.), диференціювання останніх відбувається тільки в присутності факторів росту.

2 стадія - формування клітинної бласти (4-40 днів). На цій стадії формуються судинні і капілярні мережі, а також збільшується кількість клітинних елементів. Грануляційна тканина, що утворюється, складається з кліток фібробластичного та остеобластного рядів, що синтезують різні типи колагену. Потім з'являється хондроїд, що складається з хрящових клітин і їхніх попередників та супроводжується формуванням міжклітинної речовини регенерату, у тому числі колагенового каркасу.

Продукція колагена остеогенними клітинами, обсяг хондроїду досягають свого піку на першому тижні, а в наступний термін повільно знижуються.

Надалі для успішного перебігу остеогенезу на початковому етапі цієї стадії відбувається ремоделювання кісткових відламків.

3 стадія - реорганізація тканинних структур і мінералізація кістки (25-50 днів). На цій стадії відбувається подальша реорганізація тканинних структур. Хондроїд шляхом енхондрального остеогенезу заміщається кістковою тканиною. Отримано нові дані про те, що хондроцити хондроїду гинуть шляхом апоптозу (програмованої загибелі клітин) [43]. Доказів метапластичного диференціювання хондроцитів в остеобласти не існує [6].

У вогнищах грануляційної тканини формується остеїд. Мінералізація починається навколо кінців відламків і поширюється на центральні частини регенерату з варіантами локального прояву. На цій стадії пацієнту дозволяється дозовано навантажувати травмовану кінцівку, тому що протилежно спрямовані осьові навантаження в зоні перелому (стиск-розтягання) приводять до стимуляції остеогенезу.

4 стадія - стадія ремоделювання. На цій стадії відзначається повне відновлення і активація

судинного русла, резорбція надлишкового регенерату.

При ремоделюванні йде заміщення грубоволокнистої кістки пластинчастою кістковою тканиною, у якій остеони розташовуються паралельно піку подовжньо спрямованої компресії, і розтягання, зумовлене механічним навантаженням і м'язовою силою, що діє на ділянку перелому. На цій стадії відбувається резорбція регенерату, який заповняє мозковий канал.

5 стадія - результат. Результат перелому - це материнська і новостворена кісткова тканина, ідентичні за структурою, відновлення нормальної форми і функції. Процеси ремоделювання можуть тривати протягом 8-10 тижнів після перелому, або можливе подовження їх в залежності від перелічених факторів ризику.

Вплив різних факторів ризику на процес репаративної регенерації.

На думку більшості авторів, причини порушення репаративної регенерації можливо розділити на загальні та місцеві [9, 20, 23, 35, 40].

У дитячому віці провідна роль належить місцевим причинам, до яких відносять наступні: неадекватна репозиція, відсутність надійної іммобілізації, раннє видалення фіксаторів, характер травми, порушення місцевого кровообігу, периферичні нейропатії, порушення окістя, інфекція. Результатом дії вищеперерахованих причин є порушення нормального репаративного процесу. Слід зупинитися на основних, котрі впливають на процес консолідації перелому.

Вид травмуючого фактора та характер ушкодження значно впливають на хід репаративного остеогенезу. Доведено, що перебіг регенерації кістки залежить від динамічних характеристик сили, прикладеної під час травмуючого впливу [33, 40].

Терміни зрощення також залежать від збереження цілісності окістя [21, 42], кровообігу як самої кістки, так і навколишніх м'яких тканин, збереженості нервів [10, 20]. Тому відкриті переломи є найбільш небезпечними для розвитку уповільненої консолідації і вимагають особливого підходу у лікуванні.

Особливе значення в розвитку порушення репаративного остеогенезу має нестабільна фіксація фрагментів і недостатній контакт "кістка-кістка", що приводять до відстроченого утворення ендостального регенерату чи незрощення [2, 39]. Існують дві точки зору про стабільність фіксації фрагментів. Відповідно до першої, тільки абсолютно нерухома фіксація здатна забезпечити зрощення в оптимальний термін за рахунок скорочення тривалості катоболічної фази [12].

Відповідно до другого погляду, мікрорухливість, що виникає в зоні регенерату в умовах застосування раннього дозованого навантаження, забезпечує формування повноцінного регенерату [27].

Позитивний ефект раннього застосування механічного навантаження і можливість його застосування у лікуванні діафізарних переломів і їх наслідків детально вивчені та обґрунтовані у фундаментальних дослідженнях А.К. Попсуйшапки [17].

У дослідженнях С.Н. Cornell [30] проведений порівняльний аналіз характеристик регенерату при різних видах остеосинтезу і встановлені зміни "біології зрощення переломів" при застосуванні заглибних фіксаторів, а також виявлено, що при наявності проміжку між відламками величиною до 1 мм і більше зрощення буде уповільненим, первинне кісткове зрощення неможливе, а в ряді випадків розвиваються незрощення.

Інші автори максимальним припустимим проміжком між відламками вважають відстань 2мм [18].

З метою вирішення питання про вибір оптимального варіанту фіксатора провели порівняльний аналіз впливу на кісткову тканину різних фіксуєчих пристосувань при виконанні остеосинтезу гвинтоподібного перелому, установили, що застосування компресійної пластини приводило до вираженого кортикального некрозу в зоні контакту кістки з імплантантом, а інтрамедулярна фіксація - до вторинного кісткового зрощення і некрозу ендостальної ділянки кортикальної кістки [40]. Інші автори вважають, що негативний вплив різних типів фіксаторів на кісткову тканину свідчить про необхідність створення чітких показань до вибору того чи іншого фіксатора, а також суворого виконання усіх вимог технології конкретного виду остеосинтезу [24].

У зв'язку з наявним радикалізмом відносно інтраопераційного видалення гематоми актуальним залишається питання про її роль у процесі зрощення перелому. Відповідно до досліджень О. Grundnes [36], при видаленні гематоми із зони перелому протягом першої доби після травми відзначається порушення процесу формування регенерату. Ще більш негативний вплив на процес регенерації має видалення гематоми в термін від 2 до 4 доби після травми.

Особливої уваги вимагає розгляд питання про вплив на репаративну репарацію інфекційного процесу. Інфікування м'яких тканин у ділянці перелому приводить до розширення зони запаль-

ного процесу в ділянці ушкоджених тканин, що відбивається на макро- і мікроциркуляції ушкоджених фрагментів. Серед гнійно-некротичних ускладнень, що впливають на репаративний остеогенез, найбільш несприятливим є остеомієліт. За даними різних авторів, наявність посттравматичного остеомієліту у хворих із порушенням зрощення перелому відзначається в 12% випадків [9, 14]. Факторами, що сприяють розвитку остеомієліту, є значне ушкодження м'яких тканин у зоні перелому, відкритий характер перелому, наявність вогнищ гнійної інфекції різної локалізації, порушення кровообігу та іннервації в ушкодженому сегменті [41].

Загальні причини у дітей у меншому ступені впливають на репаративну регенерацію при переломах кісток, але їх не можна не враховувати.

Загальні причини порушення репаративного остеогенезу: 1. Мальабсорбція кальцію і кальціферолів; 2. Синдром Кушінга; 3. Гіпогонадізм; 4. Хронічні захворювання нирок; 5. Недостатність гормону росту; 6. Важкий церебральний параліч; 7. Застосування лікарських препаратів (антиконвульсанти, цитостатики); 8. Гіпертиреоз; 9. Гіперпаратиреоз; 10. Аліментарні фактори (як наслідок недостатнього надходження вітамінів і кальцію).

У даній групі причин головну роль треба відвести особливостям харчування, гормональному статусу, екологічному оточенню і лікарським препаратам.

При розгляді аліментарних факторів основну увагу варто звернути на достатнє надходження Са і Р в організм дитини, вітамінів групи D. Доведено, що дефіцит у харчуванні кальцію і частково фосфору може асоціюватися з уповільненим формуванням регенерату і його мінералізації [37]. При дефіциті білків знижується міцність якості регенерату [13, 34]. У той же час порушення усмоктування може привести до вторинного авітамінозу і гіпокальціємії, що у свою чергу не може не позначитися на процесах остеорепації [22, 32, 38, 44].

При недостатньому вмісті активних метаболітів вітаміну D, крім вищезазначених ефектів, знижується швидкість ремоделювання кісткової тканини, що приводить до зниження її міцнісних характеристик, відзначається зниження активності остеобластів, на який має стимулюючу дію кальційтриол [28].

Важливу роль у репаративному остеогенезі відіграють гормони. Так, паратиреоїдний гормон активізує резорбцію кісткової тканини, гальмує синтез колагену остеобластами. Тиреоїдні гормо-

ни прискорюють кістковий обмін і збільшують втрату кісткової тканини. Естрогени сповільнюють процеси ремоделювання кістки, переважно резорбцію. Андрогени створюють анаболічну дію на кісткову тканину. Глюкокортикоїди стимулюють резорбцію, підвищують чутливість кісткових клітин до ПТГ, пригнічують активність остеобластів і проліферацію їхніх попередників [38, 44].

Виходячи з наведених даних, стає зрозумілим, що порушення гормонального статусу хворого як при уроджених станах, так і на фоні лікування різної патології може створювати значний ефект на остеорепарацію, що повинно бути обов'язково враховане при лікуванні даної категорії пацієнтів, оскільки багато хто з них становить групу ризику з порушення репаративної регенерації.

Деякі лікарські препарати володіють, крім основної дії, ще і впливом на остеорепарацію. Так, у відношенні застосування нестероїдних протизапальних препаратів необхідний диференційований підхід до кожного з них. Виявлено, що месулід та ібупрофен не порушують перебіг репаративного процесу, тоді як індометацин та аналгін його інгібують. Механізм інгібуючої дії цих препаратів може бути розглянутий з позиції концепції про роль протизапального ферменту ЦОГ-2 і ПГЕ-2 [9, 16].

Екологічне оточення впливає на структуру і метаболізм кісткової тканини, що може відбиватися на перебігу репаративної регенерації. Свинець у великій кількості приводить до конкурентного вбудовування цього елемента в кісткову тканину через наступні механізми: стимуляцію хондрогенезу і затримку енхондральної осифікації за рахунок порушення апоптозу хондроцитів і резорбції хондроїду, порушення васкуляризації хряща, інгібіції диференціювання стромальних клітин в остеогенні [19, 31]. Алюміній сприяє розвитку остеопенії та остеомалаяції, що, у свою чергу, сповільнює перебіг репаративного процесу. Підвищений вміст фтору порушує структурно-метаболічні характеристики кістки [3]. При вивченні впливу радіоактивного опромінення на процеси зрощення переломів встановлене уповільнення регенерації, збільшення кількості ускладнень, у тому числі гнійних, за рахунок виразності в кістковій тканині дистрофічних і некротичних змін [1].

Класифікація порушень репаративної регенерації.

Існуючі класифікації порушень репаративної регенерації базуються на клініко-рентгенологічній картині або на етіологічних чинниках, але не завжди включають чіткі, обґрунтовані кри-

терії. Більшість авторів розрізняє уповільнену консолидацію, незрощений перелом, справжній псевдоартроз, неоартроз, кістковий діафізарний і епіфізарний дефект [2, 4, 5, 10, 25, 28].

Так, В.Д. Чаклин [26] зазначав, що хибним суглобом можна вважати незрощений перелом у терміни, що у 2 рази перевищують необхідні для зрощення перелому подібної локалізації. Однак слід уточнити, що і сам автор, і інші фахівці все ж таки пропонують вважати уповільненою консолидацією всі ті незрощення, що не мають типових ознак хибних суглобів: закриття кістково-мозкового каналу, ділянки склерозу тканини на кінцях уламків.

В.Ф. Трубников [25] ототожнював незрощені переломи та переломи із уповільненою консолидацією. При цьому стані рентгенологічно визначається щілина між фрагментами, кісткова мозоль виражена незначно, але кістковомозкові порожнини кінців уламків ще не запаяні кістковою речовиною, як при псевдоартрозі, а самі кінці не склерозовані. Для клінічної картини псевдоартрозу є характерними такі ознаки: деформація, рухомість на протязі сегменту, атрофія м'язів, порушення функції (недостатня опорність кінцівки, біль при навантаженні та ін.). При рентгенологічному дослідженні визначається зарощення кістковомозкових порожнин кінців фрагментів, формування замикаючих кісткових пластинок, наявність щілини між уламками. Останні склеротично змінені та ущільнені. Між кінцями фрагментів розташовується фіброзна тканина. Один із кінців заокруглений, а інший увігнутий.

За А. В. Капланом [8], до переломів з уповільненим зрощенням відносяться ті, при яких після закінчення звичайного терміну, достатнього для зрощення даного перелому, кінці відламків не з'єднані механічно стійкою кістковою мозоллю; клінічно на цьому місці визначається деяка дуже обмежена рухливість уламків.

За даними рентгенологічної характеристики уповільненої консолидації переломів кісток за О.В. Роликом [20], виділяють наступні: 1. Вільно консолидуючий перелом, який характеризується відсутністю остеорепарації; 2. Гіпертрофічний вид; 3. Оліготрофічний вид; 4. Гіпотрофічний вид; 5. Дефект кісткової тканини - відсутність фрагмента діафіза внаслідок первинної травми; 6. Дисрегенерація на фоні хронічного постравматичного остеомієліту.

Класифікація за В.М. Гайдуковим [25]: за етіологією – уроджені, патологічні, травматичні; за характером походження – невогнепальні, вогнепальні, уповільнена консолидація; за клініко-

рентгенологічною картиною – тугі (щілиноподібні, фіброзні), з вираженою патологічною рухливістю, справжні (неоартрози), з дефектом кісткової речовини; за ступенем остеогенної активності – гіпертрофічні, гіпотрофічні, атрофічні; за наявністю гнійних ускладнень – неускладнені, інфіковані, ускладнені гнійною інфекцією; за локалізацією – плечова кістка, кістки передпліччя, стегнова кістка і т.д.

За даними зарубіжних авторів, хибним суглобом можна вважати стійке незрощення, що формується через 9 місяців від моменту травми. Однак і самі автори підкреслюють, що використання даного терміну не зовсім коректно, оскільки терміни зрощення переломів різних локалізацій неоднакові [28].

Таким чином, існуючі систематизації порушень репаративної регенерації, засновані на показниках клініко-рентгенологічних параметрів та термінів попереднього лікування, є загально-визнаними. Але вони не відповідають на питання: який метод лікування показаний хворому на

даному етапі: консервативне чи оперативне, та яким чином можливо оптимізувати лікування переломів?

ПІДСУМОК

На сучасному етапі розвитку медицини установлено, що загоєння перелому - це запрограмована поява клітин, їхня проліферація, диференціювання і формування тканин у ділянці регенерату, що може супроводжуватися порушенням цих фізіологічних процесів під цією різними чинників. З наведених даних стає зрозумілим, що вивчення питань впливу різних факторів на процес репаративної регенерації, розробка сучасної класифікації з урахуванням таких перехідних станів, як уповільнена консолидація та тривале незрощення перелому, повинні продовжуватися, що у свою чергу дозволить диференційовано підходити до питань прогнозування, діагностики та лікування цієї категорії хворих та отримувати кращі результати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Верховський В.В. Репаративний остеогенез при переломах довгих кісток у осіб, що постраждали від аварії на ЧАЕС (експериментальне та клінічне дослідження): Автореф. ... канд. мед. наук. – Киев, 2006. – 16с.
2. Гайдуков В.М. Ложные суставы костей: этиология, диагностика, лечение // Сб. науч.тр. – Санкт-Петербург, 1998. – С.105-108.
3. Гамиянец С.А., Раимов Х.З. Влияние флюороза на регенерацию костной ткани при экспериментальном переломе // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Сб. науч.тр. – Ташкент, 1991. – С.23-25.
4. Девятков А.А. Чрескостный остеосинтез. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 312с.
5. Дедух Н.В. Экспериментально-теоретические аспекты регенерации кости // Проблемы остеологии.- 2002. – Т.4, №1. – С.14-17.
6. Дедух Н.В., Панков Е.Я. Скелетные ткани // Руководство по гистологии. – СПб.: Спец. лит-ра, 2001. – Т. 1. – С.95-105.
7. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Склянчук Е.Д. Ферментативная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. – 2007. - №2. - С. 80-85.
8. Калашніков А. В. Діагностика, лікування та профілактика розладів репаративного остеогенезу при переломах кісток // Травма. – 2001. – Т.2, №2 – С. 201-203.
9. Корж Н.А., Горидова Л.Д., Романенко К.К. Репаративна регенерація кістки: сучасний погляд на проблему // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2006.-№2. – С.99-105.
10. Лавришчева Г.И., Михайлова Л.Н., Оноприенко Г.А. Об оптимальных условиях репаративной регенерации опорных органов // Гений Ортопедии. – 2002. - № 1. - С. 120-125.
11. Меркулов В.Н., Дорохин А.И., Стужина В.Т. Современные принципы обследования и лечения детей с переломами длинных костей, осложненными нарушением консолидации // Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. – 2006. - № 3. - С. 52-56.
12. Мюллер М.Е., Альльговер М., Шнайдер Р. Руководство по внутреннему остеосинтезу. – Берлин; Гейдельберг; Нью-Йорк: Springer-Verlag, 1996.- 750 с.
13. Особенности репаративного остеогенеза у больных гемофилией / Ряшенцев М.М., Мамонов В.Е., Чемис А.Г., Зоренко В.Ю. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. -2005. - № 4. - С. 40-48.
14. Остеомієліт: Посібник з актуальних проблем кістково-гнійної хірургії та методів консервативного лікування / І.П. Вернигора, В.П. Гайко, М.П. Грицай, О.К. Коструб, О.М. Литвиненко та ін. – Київ: ТОВ „Трик”, 1999. – 440 с.
15. Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика і лікування / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Повознюка, Н.В. Дедух, І.А.Зуланца. – Харьков: Золотые страницы, 2002.- 646с.
16. Поздеев А.П. Ложные суставы и дефекты костей у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Ленинград, 1999. – 20с.
17. Попсуйшапка А.К. Функциональное лечение диафизарных переломов конечностей: клиническое и экспериментальное обоснование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1991. – 38с.

18. Равелл П.А. Патология кости. – М.: Медицина, 1993.- 368с.
19. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе. – Киев: Наукова думка, 1998. – 185с.
20. Ролик О.В., Засадюк І.А. Незрощення довгих кісток (аналіз, фактори ризику, лікувальна тактика) //Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 2 - С. 61-64.
21. Романенко К.К. Несросшиеся диафизарные переломы длинных костей (факторы риска, диагностика, лечение): Автореф. ... канд. мед. наук. – Харьков, 2002. – 21с.
22. Руководство по остеопорозу / Под ред. Беневоленской Л.И. – Москва: Бином, 2003.- 523с.
23. Серов В.В. Пауков В.С. Воспаление: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995.- 508с.
24. Тарасов Н. И. Остеосинтез металлическими пластинами при переломах костей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. - 36с.
25. Трубников В.Ф. Травматология и ортопедия. – К.: Здоровье, 1984. – 328с.
26. Чаклин В.Д. Ортопедия. – М.: Медгиз, 1957.- 258с.
27. Aro H.T., Chao E.Y. Bone-healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression //Clin. Orthop. – 1993. – Vol. 293. – P.351-364.
28. Campbell's O. Operative Orthopaedics. – 9th ed. – Toronto: The C.V. Mosby Company, 1998. – 302p.
29. Carter D.R. Mechanobiology of skeletal regeneration // Clin. Orthop. – 1998. – N 355, Suppl. – P. 541-555.
30. Cornell C.N Management of fractures in patients with osteoporosis // Orthopedic Clinical Northern American. – 2000. – Vol. 277. – P. 297-311.
31. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair / Zhang X., Schwarz E., Young D. et al. // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol.109. – P.1405-1415.
32. Defects of early fracture healing in experimental diabetes / Macey L.R., Kana S.M., Jingushi S. et al. // J. Bone Joint. Surg. – 1999. – Vol. 71-A. – P.722-733.
33. Donald Vichick A basic science primer in Orthopaedics /Ed. By F. Bronner, R. Worrel. – N.Y.: Williams & Wilkins, 1991. – 253p.
34. Einhorn T.A., Bonnarens F., Burnstein A.H. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures: A biomechanical study //J. Bone Joint Surg. – 1996. – Vol. 68-A. – P.1389-1395.
35. Frost H.M The Biology of Fracture Healing. An Overview for Clinicians. Part I //Clinical Orthopedic. - 1999. – Vol. 248. – P. 283-303.
36. Grundnes O., Reikeras O. The importance of the hematoma for fracture healing in rats //Acta Orthop. Scand. -1998. - Vol.64, N 3. – P. 340-342.
37. Hayda R. A., Brightone C.T., Esterhai J.I. Pathophysiology of delayed healing //Clin. Orthop.Rel.Res. – 1998. – Vol.355. – P.31-40.
38. Juliano J.S., Juliano P.J. Hyperparathyroidism presenting as a nonunion of the femur: case report and review of the literature // Clin. Orthop. – 2000. – Vol. 423. – P. 230-240.
39. Kasser J.R. Bone healing and grafting: Orthop. Knowledge Update-5. Home Study Syllabus //Am. Acad. Orthop. Surg. – 1996. – Vol.4, N 1. – P. 21-27.
40. Simmons J. Fracture Healing Perspectives //Clin. Orthop. – 1995. – Vol. 200. – P. 100-113.
41. Sturmer K.M. Pathophysiology of disrupted bone healing // Orthopaede. – 1996. – Vol.25, N 5. – P.386-393.
42. Utvar S., Grundnes O., Reikeras O. Effects of lesion between bone, periosteum and muscle on fracture healing // Acta Orthopedic Scand. – 2002. – Vol.69, N 2.- P.177-180.
43. Webb J.C., Tricker J. A review of fracture healing // Current orthopedics.-2000. - Vol.14. – P.457-463.
44. Wilkins K.E. Principles of fracture remodeling in children Injury // Clin. Orthop. – 2005. – Vol. 6611. – P. 341-554.

