

ГЕТЕРОТОПІЧНА ОСИФІКАЦІЯ У ХВОРИХ З ПОШКОДЖЕННЯМ СПИННОГО МОЗКУ

Поворознюк В.В.¹, Бистрицька М.А.¹, Колосович А.І.²

¹Український науково-медичний центр проблем остеопорозу,

ДУ «Інститут геронтології АМН України,

²Центр реабілітації спінальних хворих «Відродження АРС»

Гетеротопічна осифікація (ГО) згідно визначення, наведеного у Wikipedia – це формування трабекулярної кісткової тканини за межами скелета. Згідно Samuel L., Stover MD виділяють 4 типи осифікації м'яких тканини [49]:

1. myositis ossificans progressiva (починається в дитинстві та прогресує до смерті, яка часто настає близько 20-річного віку);
2. myositis ossificans traumatica (розвивається після масивної травми м'язів);
3. myositis ossificans non-traumatica (не пов'язана із травмою, етіологія невідома);
4. neurogenic heterotopic ossification (нейрогенна гетеротопічна осифікація).

Нейрогенна ГО характеризується утворенням нової додаткової кісткової тканини в м'яких тканинах, що оточують периферичні суглоби у хворих на неврологічні розлади. У хворих із травматичним пошкодженням спинного мозку частота розвитку цього ускладнення варіює: 16-53% пацієнтів за даними Rehabilitation Institute of Chicago [28], 13% за даними Hospital Nacional de Paraplejicos, Toledo [9] та 8% за Swiss Paraplegic Centre, Nottwil. До значного обмеження рухів у суглобах призводить від 10-20% [59] до 30% [28] із цих випадків.

Така різниця в показниках обумовлена застосуванням різних методів діагностики та різних діагностичних критеріїв. Формування гетеротопічної осифікації в неврологічних хворих може бути пов'язаним з м'язово-скелетною травмою, оперативним втручанням, але можливе й утворення осифікатів спонтанно, таку осифікацію відносять до ідіопатичної [13, 29, 33, 46, 50].

Чинники ризику. В ранніх літературних джерелах не відокремлюють випадки осифікатів, які утворились як наслідок перенесеної травми чи інфікованої трофічної рани, від ідіопатичних. Поширеність нетравматичних осифікатів у хворих з пошкодженням спинного мозку менша в порівнянні із вторинними й складає 6-15% [14, 29, 52]. У зв'язку з тим, що причини виникнення осифікатів досі не відомі, багато уваги приділяють вивченню чинників ризику ГО [9, 12, 28]. В дослідженнях вивчалися вплив демографічних та медичних чинників. Суттєвої різниці в клінічних проявах у залежності від віку не виявлено, але в дітей клініка менш яскрава, також у них ГО зустрічається рідше, ніж у дорослих – 3-10% [27]. Не знайдено відмінностей у поширеності ГО у хворих різної статі та раси, хоча в деяких дослідженнях дещо вища частота розвитку ГО була діагностована в чоловіків молодого віку, але цей контингент складає близько 75% хворих із травматичною хворобою спинного мозку. Як висновок можна навести результати дослідження, проведеного в Bergmannsheil Hospital (Німеччина), де в групі пацієнтів з ГО переважають хворі з ураженням на рівні шийного та середньогрудного відділів хребта, із градацією А та В за шкалою Frankel.

Щодо медичних чинників, то в результаті вивчення літератури не знайдено специфічних чинників ризику, але виділені проблеми, які найчастіше зустрічаються в пацієнтів з ГО на тлі спінальної травми. До них відносяться повне поперечне пошкодження спинного мозку, наявність трофічних ран, спастичності, інфекційних ускладнень з боку сечовивідного тракту та конкрементів нирок та сечового міхура.

Окремої уваги заслуговують тромботичні ускладнення в судинах нижніх кінці-

вок. У декількох дослідженнях доведена [5, 36, 42] кореляція між тромбозом глибоких вен та ГО у хворих із травматичною хворобою спинного мозку. Остаточо механізм взаємозв'язку цих станів не з'ясований, проте, на сьогоднішній день існує декілька версій. Як відомо, в гострому періоді травматичної хвороби спинного мозку розвивається гіперкоагуляція й високий ризик тромботичних ускладнень. У багатьох випадках тромбозу вен нижніх кінцівок у подальшому була діагностована ГО, причому на тій же половині тіла. Хоча ці дані свідчать про те, що тромбоз, можливо, є чинником ризику для ГО, в інших дослідженнях повідомляють, що розвиток ГО співпадає зі збільшенням коагуляції, після припинення росту осифікату коагуляційні параметри повертаються до норми, що свідчить про те, що ГО, можливо, змінює коагуляцію крові й таким чином сприяє розвитку тромбозу. Інший можливий механізм впливу ГО на тромботичні ускладнення – компресія судинних структур місцевим набряком та ектопічною кісткою. Отже, на сьогоднішній день співвідношення між тромботичними ускладненнями та ГО не встановлені остаточно. Існує також дискусія й щодо можливого зв'язку між ГО та спастичністю. У деяких дослідженнях ГО частіше зустрічається у хворих зі спастичністю й більш виражена при тяжкій спастичності. Але можлива й зворотня інтерпретація подій – ектопічна кістка призводить до значного підвищення спастичності. Мікротравми, що з'являються від механічного впливу чи інтенсивних пасивних вправ, можливо, індукують осифікацію або опосередковано через запальний процес, або безпосередньо продукуючи чинники, які стимулюють остеобласти. Аналізуючи випадки розвитку ГО, виявили вплив інтервалу між травматичною хворобою спинного мозку (ТХСМ) і початком пасивних вправ на ризик розвитку. В дослідженні ГО Daud [5, 36, 42] клінічно значуща ГО розвивалась тільки у хворих з пізнім початком занять (7 днів після травми та більше). Однак в інших дослідженнях на тваринах вказано, що імпульсом до початку розвитку ГО можуть стати пасивні рухи паралізованими кінцівками, які були скуті на протязі певного часу. Отже пасив-

ні рухи з одного боку – профілактика ГО, з іншого – фактор ризику.

Клінічні прояви. ГО характеризується твердим набряком, почервонінням та значним обмеженням обсягу рухів в уражених суглобах, іноді локальним підвищенням температури, що зазвичай розцінюється як тромбофлебіт чи артрит [51, 58]. ГО завжди розвивається нижче рівня ТХСМ, частіше всього – в кульшових суглобах (70-97%). Можливий розвиток ГО й в інших ділянках тіла, зокрема навколо колінних, ліктьових, плечових суглобів та паравертебрально (нижче рівня травми) [25, 41]. Спектр клінічних проявів ГО поширюється від незначних змін на рентгенограмах, які є випадковою знахідкою, до вираженого обмеження обсягу рухів. У більшості випадків ГО мінімальна й діагностується тільки при активному пошуку. Проте, в 20-30% пацієнтів із травматичною хворобою спинного мозку (ТХСМ) клініка ГО істотна й супроводжується обмеженням рухів у суглобах, а в 3-8% пацієнтів з ТХСМ розвивається анкілоз суглобів [9, 25]. Хоча ГО може розвиватися навіть через декілька років після ТХСМ, але, зазвичай, початок розвитку зустрічається між 1 та 6 місяцем після травми спинного мозку. Перші ознаки розвитку ГО часто з'являються вже в перші 3 тижні, а саме – зменшення об'єму рухів у суглобах та периартикулярний набряк м'яких тканин. У хворих з частково збереженою чутливістю першим симптомом може бути біль в ураженій ділянці. Також можливий розвиток еритеми, що інколи супроводжується субфібрилітетом. На тлі розвитку ГО підвищується спастичність, з'являється обмеження руху в кульшових суглобах, що погіршує можливості сидіння та взагалі якість життя хворого та ставить під загрозу ефективність реабілітаційних заходів [19, 56]. Існують дані, що ГО викликає компресію судинних структур і сусідніх периферичних нервів, що вже у свою чергу викликає розвиток анкілозу та нейротрофічних порушень.

Патогенез. На сьогоднішній день не існує єдиної теорії, що пояснює виникнення та розвиток осифікатів. Основним механізмом розвитку позаскелетного остеогенезу є остеоіндукція – модуляція експресії генів

неспецифічних сполучнотканинних клітин-попередників та їх направлена диференціація в остеопрогеніторні. ГО походить від сполучної тканини й може бути пов'язана зі скелетом, але в процес не залучається окістя. М'язи первинно не залучаються в процес, але сполучнотканинні волокна та кальцифіковані тканини стискають м'язи, що призводить до некрозу. ГО починається як ділянка набряку, запальної реакції та порушення мікроциркуляції. Спочатку відбувається інфільтрація тканин попередниками фібробластів, потім їх проліферація та диференціація з формуванням матриксу кістки. Первинний остеїд формується з периферії ділянки як шар фібробластної мезенхімальної реакції. Потім, через 2 тижні остеобласти продукують тропоколаген, який полімеризується з формуванням колагену, й виділяють лужну фосфатазу. Лужна фосфатаза інактивує пірофосфат, який запобігає фіксації кальцію. Отже, інактивація пірофосфату сприяє мінералізації матриксу кістки [10, 40]. Процес мінералізації м'якого тканинного утворення складається з поступової заміни аморфної фази фосфату кальцію на кристали гідроксиапатиту. Процес відбувається в доцентровому напрямку. Осифікат має зональну будову. В центральній зоні відбувається швидка проліферація недиференційованих фібробластів, а також розвивається некроз м'яких тканин. Проміжна зона містить шар остеобластів, які формують незрілу кістку та трабекулярний обідок на межі з тонкою зовнішньою зоною. Периферичний обідок проміжної зони стає рентгенологічно темним завдяки прогресивній мінералізації [11, 11, 35]. Повна послідовність процесів дозрівання кістки зазвичай завершується в межах 6-18 місяців [20, 39]. Зрілий ГО нагадує нормальну кістку як гістологічно, так і рентгенологічно й складається із трубчастої кістки з гаверсовими каналами, кірковим шаром, кровоносними судинами й кістковим мозком, хоча й з незначним рівнем гемопоезу.

Для формування ГО необхідне співпадіння трьох умов: наявність осередків остеогенезу, агента, який індукує, й оточення, яке дозволяє. Хоча точні чинники для ГО все ще невідомі, ймовірно в патогенезі віді-

грає роль комплекс гуморальних, нервових і місцевих чинників. Обговорюється можливість міграції віддалених мезенхімальних клітин з подальшим їх перетворенням в остеобласти чи перетворення безпосередньо місцевих мезенхімальних клітин [20, 55]. Досі не відомі чинники чи їх поєднання, що стимулюють утворення остеобластів.

Роль гуморальних чинників. Згідно останніх тенденцій провідне місце надають гуморальним чинникам. У дослідженні Binder [8] сироватка пацієнта з ТХСМ збільшила активність фактору проліферації остеобластів у ембріонів щурів. Kurer et al. та Nilsson O. [35] дослідили вплив сироватки крові пацієнтів з ТХСМ із проявами ГО та без неї із тривалістю травматичної хвороби 4-7 міс. та сироватки здорових осіб контрольної групи на культуру остеобластів людини. Стимулюючий вплив на остеобласти був виявлений лише в пацієнтів з ТХСМ, причому більшим цей вплив був у хворих з наявними осифікатами. Хоча гуморальні чинники відіграють роль у процесі остеоіндукції, їх походження й біологічні характеристики фактично не були ідентифіковані в пацієнтів з ТХСМ. Все ж в експериментальних дослідженнях, присвячених утворенню ектопічної кістки *in vitro*, був ідентифікований остеоіндуктивний протеїн. Цей чинник був названий bone morphogenic protein (BMP) – кістковий морфогенетичний білок (КМБ) [26, 34, 45, 38]. Він сприяє диференціюванню мезенхімальних клітин в остеобласти та стимулює проліферацію клітин. В експериментах на тваринах доведено, що BMP може сприяти осифікації в дегенеративно змінених м'язах [21, 58].

Нейро-іммунологічні чинники. Нервовий вплив на розвиток ГО не може бути проігнорованим, зважаючи на високу частоту у хворих з неврологічними розладами. Dejerine був одним з перших, хто акцентував увагу на ролі ушкодження симпатичних структур травмованого спинного мозку у формуванні ГО, можливо, через механізм автономної дизрефлексії. Зміна балансу в межах автономної нервової системи призводить до вторинних різноманітних метаболічних і судинних порушень. Дійсно, декілька досліджень показали, що по-

чаткову стадію ГО характеризують місцеві капілярні зміни як, наприклад, збільшення васкуляризації, венозний гемостаз і функціонування артеріо-венозних шунтів у залучених тканинах [32]. Ці зміни перфузії та оксигенації, можливо, відіграють провідну роль в утворенні ГО, а, можливо, є вторинними. Ідея щодо порушення нейроіммунологічних впливів, що могло призводити до зміни балансу між остеобластами та остеокластами з подальшим індукуванням утворення ГО, залишається поки що гіпотетичною.

Місцеві чинники. Місцеві чинники, які, можливо, сприяють розвитку ГО, – венозний тромбоз, місцева інфекція, трофічні виразки й мікротравма. Ці чинники призводять до пошкодження тканини й подальших запальних реакцій, що викликають набряк і тканинну гіпоксію, й, можливо, сприяють ектопічному утворенню кістки. У дослідженнях на тваринах визначено, що простагландин E2 та інтерлейкін 1 дозозалежно стимулюють формування субперіостальної ламелярної кістки, а введення простагландину E2 щурам, що ростуть, призводить до формування ГО [10].

Діагностика. Перш за все базується на клінічних ознаках. Ранні прояви ГО необхідно диференціювати з артритом, тромбозом, гематомою, комплексним регіональним больовим синдромом та пухлинами м'яких тканин. Звичайна рентгенографія, як найбільш доступний метод, виявляє ознаки осифікації не раніше, ніж через 7-10 днів після появи клінічних ознак.

Інструментальне дослідження. Для ранньої діагностики найбільш інформативним є радіологічне дослідження з використанням технецію 99m. Перші ознаки можна виявити вже через 2,5 тижні після ТХСМ, але недоліком методу є його низька специфічність, що призводить до потенційних труднощів у диференційній діагностиці ГО від інших запальних, травматичних або дегенеративних процесів у скелеті, а також переломів, пухлин кістки, метастазів або остеомієліту, які також супроводжуються підвищеним накопиченням остеотропних радіонуклідів [52]. Через 4-6 тижнів після перших клінічних ознак, коли ГО досягає щільності кістки, можливе застосування

УЗД та рентгенографії. Для контролю розвитку ГО застосовують рентгенографію, проте, при великому розмірі ГО, інтерпретація рентгенограм складна, бо незрілі елементи можуть закривати зрілу кістку. КТ дозволяє краще візуалізувати ектопічну кісткову тканину відносно м'яких тканин. КТ також застосовують при плануванні хірургічного лікування, особливо тривимірну томографію, щоб уникнути в процесі оперативного втручання ділянок незрілої кістки. МРТ – найкраща методика для визначення об'єму залучених м'яких тканин, але не застосовується в ранній діагностиці ГО через відсутність специфічного сигналу від осифікованих тканин.

Лабораторні тести. Рутинні лабораторні дослідження не відіграють визначної ролі в діагностиці та моніторинзі ГО. Привертають увагу високі цифри ШОЕ, але це неспецифічний показник [16]. Рівень кальцію вірогідно не змінюється. Лужна фосфотаза (ЛФ) є чутливим, але також неспецифічним індикатором ГО. Під час формування ГО рівень ЛФ значно збільшений, як тільки осифікація припинялась, рівень ферменту повертався до норми [39]. Взагалі, рівень ЛФ починає підвищуватися в середньому за 7 тижнів перед тим, як з'являються перші клінічні ознаки й досягає пікового рівня за 3 тижні до появи клініки. З того часу рівень ЛФ поступово зменшується й досягає норми в термін близько 5 місяців. Проте, масивне утворення кістки може призводити до тривалого збільшення рівня ЛФ, тоді як незначна ГО може не супроводжуватись змінами рівня ЛФ взагалі. Крім того, нормалізація рівнів ЛФ не є адекватним доказом стабілізації процесу остеогенезу. Також визначено, що концентрація в сечі гідроксипроліну (метаболіт колагену) відповідає рівню ЛФ у цього контингенту хворих. Але цей показник підвищений майже в усіх хворих із травматичним пошкодженням спинного мозку, що не дозволяє використовувати його в якості діагностики ГО.

Підвищений рівень лужної фосфатази, можливо, є вирішальним фактом у диференціації ранньої ГО від інших запальних процесів, оскільки ЛФ помітно збільшується під час активного остеогенезу. Для диф-

діагностики із тромбозом необхідно проводити УЗ дослідження, бо інші методи можуть ввести в оману. Велика маса ектопічної кістки може спотворювати й стискувати судинні структури та імітувати венозний тромбоз. Для дифдіагностики з артритом необхідно проводити аналіз синовіальної рідини.

Лікування гетеротопічної осифікації включає медикаментозні засоби, хірургічне втручання, променеву терапію та лікувальну фізкультуру.

Бісфосфонати. В літературі найбільше даних щодо ефективності застосування етидронату – група бісфосфонатів [3, 4, 6, 2, 7, 47, 53]. Препарат призводив до блокування процесу мінералізації за рахунок попередження перетворення аморфного фосфату кальцію в кристали гідроксиапатиту, але не впливав на утворення матриксу. Після припинення лікування етидронатом уже сформований матрикс, можливо, підлягав мінералізації. Етидронат має також протизапальний ефект, який реалізується впливом на продукцію інтерлейкіну 1. У пацієнтів зі спінальною травмою препарат застосовується на ранній фазі формування ГО, бажано зразу після виявлення. В літературі запропоновані різні схеми застосування етидронату, від 10 до 20 мг на кг за добу та різна тривалість – від 4 тижнів до 6 міс. Побічна дія етидронату включає розвиток гіперфосфатемії. В дослідженнях на тваринах була отримана також остеомаліяція та спонтанні переломи, у хворих зі спінальною травмою таких даних не знайдено. У пацієнтів, які тривало приймали етидронат, зустрічались гастроінтестинальні розлади. В російськомовних джерелах пропонують російський препарат етидронові кислоти – „Ксидифон” у такому самому дозуванні. В роботах останніх років з’явилися дані щодо ефективності памідронату в лікуванні та профілактиці ГО [47]. Памідронат вводили інтраопераційно 5 хворим під час видалення осифікатів у дозі 120 мг перші 12 годин, потім у дозі 75-60-30-15 мг протягом 10-14 діб. У результаті в цих пацієнтів не було клінічних чи рентгенологічних ознак повторного розвитку ГО в наступні 5-54 місяці після операції, також

не було зареєстровано сторонньої дії великих доз препарату.

Нестероїдні протизапальні засоби. Основний вплив мають на чинники запалення та пригнічення мезенхімальної проліферації, а також попередження диференціації мезенхімальних вогнищ в остеогенні. Із цієї групи найбільш досліджений вплив індометацину. К. Vanovak et al. запропонували алгоритм ведення пацієнтів з ризиком виникнення ГО. В якості профілактики запропоноване застосування індометацину в дозуванні 75 мг на добу, яке починали через 2-3 тижні після спінальної травми, при виникненні клінічних ознак осифікату проводили діагностику з використанням сцинтиграфії. У випадку позитивного результату починали лікування – етидронат внутрішньовенно протягом 3 діб у дозі 300 мг з подальшим переходом на прийом per os протягом 6 місяців у дозі 20 мг на кг за добу. Контроль здійснювали за допомогою сцинтиграфії 1 раз на 2 місяці. При дозріванні осифікату використовували оперативне втручання з базовим прийомом індометацину в якості профілактики.

Також використовували глюкокортикостероїди та варфарин, але отримані результати непереконливі. Варфарин впливає на вітамін-К-залежний синтез остеокальцину. На сьогоднішній день вірогідних даних щодо ефективності цього препарату в лікуванні ГО не отримано, але на нашу думку цей напрямок є перспективним, оскільки зараз інтенсивно вивчається вплив варфарину на профілактику тромботичних ускладнень при спінальній травмі. Доцільне також вивчення впливу глюкокортикостероїдів на розвиток ГО, оскільки ця група препаратів у великих дозах використовується в гострому періоді спінальної травми.

Променева терапія низькими дозами. Точний механізм дії цього методу невідомий, обговорюється можливість впливу променевої терапії на процес диференціювання поліпотентних клітин в остеобласти. Ефективність цього методу доведена як для первинної ГО, так і для попередження рецидиву ГО після оперативного видалення осифікату на малих групах хворих – 10-20 осіб [18, 43, 48]. Але великих подвійних досліджень не проводилось. Також не зна-

йдено даних щодо впливу променевої терапії на процеси відновлення.

Хірургічна резекція застосовувалась з метою відновлення обсягу рухів та повернення можливостей сидіння, але цей метод лікування пов'язаний з великою кількістю ускладнень, а саме: інфікування (2-5%), кровотеча (5-38%) в інтра- та післяопераційному періоді, що вимагає багаторазового переливання (9-83%) крові. Крім того, після оперативного втручання великий відсоток рецидивування ГО (у 82-100%). Вітчизняними авторами запропонована методика електропригнічення ГО. Для цього в зону розташування ГО, що визначається пальпаторно чи рентгенологічно, вводиться еластичний електрод. Дія струму здійснюється безперервно на протязі 2-х місяців [59].

Профілактика. Оскільки патогенез ГО недостатньо вивчений і не знайдене ефективне лікування цього ускладнення, залишається лише рання діагностика та своєчасна профілактика чинників ризику як, наприклад, тромботичних ускладнень, трофічних виразок, інфекцій сечового тракту. Достатньо емпіричних свідчень, що регулярна й обережна мобілізація великих суглобів попереджає розвиток ГО.

В сучасній літературі приділяють велику увагу профілактиці гетеротопічної осифікації під час оперативних втручань на проксимальному відділі стегнової кістки. Із цією метою застосовують нестероїдні протизапальні засоби (диклофенак, індометацин, аспірин, ібупрофен, мелоксикам) та променеву терапію. При порівняльному аналізі ефективності НПЗП, згідно даних літератури, найбільш ефективним засобом виявився індометацин – зниження ризику збільшення ГО на 57%, проти 17% при застосуванні мелдоксикаму [53, 54], а також використання селективних НПЗП, на жаль, супроводжувалось частим виникненням побічних ефектів, тому на разі, у зв'язку з відсутністю даних щодо безпечності тривалого застосування селективних НПЗП, золотим стандартом вважають індометацин, який рекомендують у дозі 75-100 мг на добу [53, 54].

При використанні променевої терапії у випадку оперативних втручань ефектив-

ність залежить від терміну початку лікування, рекомендовано – протягом перших 4 діб. Також проведено ряд досліджень щодо комбінованого застосування НПЗП та променевої терапії, але на разі недостатньо даних, щоб зробити висновок, що поєднання цих методів є більш ефективним, ніж їх використання окремо.

Таким чином, гетеротопічна осифікація – досить часте ускладнення травматичної хвороби спинного мозку, що розвивається в періартикулярних тканинах великих суглобів нижче рівня травми. Найчастіше ГО зустрічається у хворих з ураженням шийного та грудного відділу хребта з повним поперечним пошкодженням спинного мозку. Підвищують ризик виникнення ГО спастичність, інфекційні ускладнення з боку сечовивідної системи, конкременти нирок та сечового міхура, а особливо тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок.

Діагностика ГО базується на клінічних проявах та рентгенологічних змінах. З метою ранньої діагностики та моніторингу ефектів лікування застосовують остеосцинтиграфію. Серед лабораторних показників специфічних маркерів не знайдено, проте під час розвитку осифікату суттєво змінюється рівень лужної фосфатази та збільшується показник ШОЕ.

З метою лікування гетеротопічної осифікації застосовують бісфосфонати, НПВС, променеву терапію та оперативні методи. Найбільш дослідженою є ефективність препаратів етидроновної кислоти як для лікування ГО у першій фазі формування осифікату, так і для вторинної профілактики розвитку ГО після оперативного втручання. З'явилися дані щодо ефективності бісфосфонату нового покоління – памідронату – поки що для вторинної профілактики ГО в післяопераційному періоді.

Література

1. Baird E., Kang Q. Prophylaxis of Heterotopic Ossification – an updated review. // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2009. – Vol. 12(4). – 8p. – <http://www.josr-online.com>.
2. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. // J Spinal Cord Med. – 2000. – Vol. 23. – P. 40-44.
3. Banovac K., Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients

- with spinal cord injury. // *Spinal Cord*. – 1997. – Vol 35(3). – P. 158-162.
4. *Banovac K., Gonzalez F., Renfree K.J.* Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. // *J Spinal Cord Med*. – 1997. – Vol 20(1). – P. 60-65.
 5. *Banovac K., Gonzalez F., Wade N. et al.* Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. // *Paraplegia*. – 1993. – Vol. 31(10). – P. 660-666.
 6. *Banovac K., Sherman A.L., Estores I.M. et al.* Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. // *J Spinal Cord Med*. – 2004. Vol 27(4). – P. 376-382.
 7. *Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D. et al.* Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. // *Spinal cord* 2001. – Vol. 39. – P. 370-374.
 8. *Binder S.M. et al.* Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury. // *J Bone Joint Surg*. – 1990. – Vol. 72(A). – P. 1144-1149.
 9. *Bravo-Payno P., Esclarin A., Arzoz T. et al.* Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. // *Paraplegia*. – 1992. – Vol. 30(10). – P. 740-745.
 10. *Buschbacher R.* Heterotopic ossification. A review. // *Crit Rev. Phys. Rehabil Med*. – 1992. – Vol. 4. – P. 199-213.
 11. *Cassar-Pullincino V.N. et al.* Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal cord patients. // *Paraplegia*. – 1993. – Vol. 31. – P. 40-50.
 12. *Colachis S.C., Clinchot D.M.* The association between deep venous thrombosis and heterotopic ossification in patients with acute traumatic spinal cord injury // *Paraplegia*. – 1994. – Vol. 32(2). – P.128-129.
 13. *DiMaio V.J., Francis J.R.* Heterotopic ossification in unidentified skeletal remains. // *Am. J. Forensic Med. Pathol*. – 2001. – Vol. 22(2). – P. 160-164.
 14. *Drigotait N., Kriščiūnas A.* Complications after spinal cord injuries and their influence on the effectiveness of rehabilitation. // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – Vol. 42 (11). – P. 877-880.
 15. *Epstein N.E., Grande D.A., Breitbart A.S.* In vitro characteristics of cultured posterior longitudinal ligament tissue. // *Spine*. – 2002. – Vol. 27(1). – P. 56-58.
 16. *Estrores I.M., Harrington A., Banovac K.* C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with heterotopic ossification after spinal cord injury. // *J Spinal Cord Med*. – 2004. – Vol. 27(5). – P. 434-437.
 17. *Fornage B.D., Eftekhari F.* Sonographic diagnosis of myositis ossificans. // *J Ultrasound Med*. – 1989. – Vol. 8. – P. 463-466.
 18. *Freebourn T.M., Barber D.B., Able A.C.* The treatment of immature heterotopic ossification in spinal cord injury with combination surgery, radiation therapy and NSAID. // *Spinal Cord*. – 1999. – Vol. 37(1). – P. 50-3.
 19. *Fuller D.A., Mark A., Keenan M.A.* Excision of heterotopic ossification from the knee: a functional outcome study. // *Clin Orthop Relat Res*. – 2005. – Vol. 438. – P. 197-203.
 20. *Garland D.E.* A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991. – Vol. 263. – P. 13-29.
 21. *Gonda K., Nakaoka T., Yoshimura K. et al.* Heterotopic ossification of degenerating rat skeletal muscle induced by adenovirus-mediated transfer of bone morphogenetic protein-2 gene. // *J. Bone Miner. Res*. – 2000. – Vol. 15 (6). – P. 1056-1065.
 22. *Hegyi L., Gannon F.H., Glaser D.L. et al.* Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: clues to a vascular origin of heterotopic ossification? // *J. Pathol*. – 2003. – Vol. 201(I). – P.141-148.
 23. *Jensen L.L., Halar E., Little J.W. et al.* Neurogenic heterotopic ossification. // *Am J Phys Med*. – 1987. – Vol. 66. – P. 351-363.
 24. *Kapanen A., Ryhanen J., Birr E. et al.* Bone morphogenetic protein 3b expressing reindeer antler. // *J. Biomed. Mater. Res*. – 2002. – Vol. 59(1). – P. 78-83.
 25. *Kaplan F.S., Glaser D.L., Hebel N. et al.* Heterotopic ossification. // *J Am Acad Orthop Surg*. – 2004. – Vol. 12(2). – P. 116-25.
 26. *Kishimoto K.N., Watanabe Y., Nakamura H. et al.* Ectopic bone formation by electroporatic transfer of bone morphogenetic protein-4 gene. // *Bone*. – 2002. – Vol. 31(2). – P.340-347.
 27. *Kluger G., Kochs A., Holthausen H.* Heterotopic ossification in childhood and adolescence. // *J Child Neurol*. – 2000. – Vol. 15. – P. 406-413.
 28. *Lal S., Hamilton B.B., Heinemann A. et al.* Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. // *Arch Phys Med Rehabil*. – 1989. – Vol. 70(5). – P. 387-90.
 29. *Lane J.E., Dean R.J., Foulkes G.D. et al.* Chandler P.W. Idiopathic heterotopic ossification in the intensive care setting. // *Postgrad Med. J*. – 2002. – Vol. 78 (922). – P.494-495.
 30. *Legenstein R., Bosch P., Ungersbock A.* Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. // *Arch. Orthop. Trauma Surg*. – 2003. – Vol. 123 (2-3). – P.91-94.
 31. *Li K.K., Chung O.M., Chang Y.P., So Y.C.* Myelopathy caused by ossification of ligamentum flavum. // *Spine*. – 2002. – Vol. 27(12). – P. 308-312.
 32. *Lotta S., Scelsi L., Scelsi R.* Microvascular changes in the lower extremities of paraplegics with heterotopic ossification. // *Spinal Cord* – 2001. – Vol. 39. – P. 595-598.
 33. *McAfee P.C., Cunningham B.W., Devine J. et al.* Classification of heterotopic ossification (HO) in artificial disk replacement. // *J. Spinal. Disord. Tech*. – 2003. – Vol. 16 (4). – P.384-389.
 34. *Nakase T. et al.* Activation and localization of cartilage-derived morphogenetic protein-1 at the site of ossification of the ligamentum flavum. // *Eur. Spine*. – 2001. – Vol. 10 (4). – P.289-294.

35. Nilsson O.S. Heterotopic ossification. // Acta Orthop Scand. – 1998. – Vol. 69. – P. 103-106.
36. Nottwil C. Riklin, M. Baumberger, L. Wick et al. Deep vein thrombosis and heterotopic ossification in spinal cord injury: a 3 year experience at the Swiss Paraplegic Centre. // Spinal Cord. – 2003. – Vol. 41. – P. 192-198.
37. Ohishi H., Furukawa K., Iwasaki K. et al. Role of prostaglandin 12 in the gene expression induced by mechanical stress in spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 305(3). – P.818-824.
38. Okubo Y., Bessho K., Fujimura K. et al. Osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 at intramuscular, intermuscular, subcutaneous and intrafatty sites. // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2000. – Vol. 29 (1). – P.62-66.
39. Orzel J.A., Rudd T.G. Heterotopic bone formation. Clinical, laboratory, and imaging correlation. // J Nucl Med 1985. – Vol. 26. – P. 125-132.
40. Peck R.J., Metreweli C. Early myositis ossificans: a new echographic sign. // Clin Radiol. – 1988. – Vol. 39. – P. 586-588.
41. Pelissier J. et al. Treatment of neurogenic heterotopic ossifications (NHO) in brain injured patients: review of literature. // Ann. Readapt. Med. Phys. – 2002. – Vol. 45 (5). – P.188-197.
42. Perikash A., Sullivan G., Toth L. et al. Persistent hypercoagulation associated with heterotopic ossification in patients with spinal cord injury long after injury has occurred. // Paraplegia. – 1993. – Vol. 31(10). – P. 653-659.
43. Sautter-Bihl M.L., Hültschmidt B., Liebermeister E. et al. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study. // Strahlenther Onkol. – 2001. – Vol. 177. – P. 200-205.
44. Sautter-Bihl M.L., Hültschmidt B., Liebermeister E. et al. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study.// Strahlenther Onkol. – 2001. – Vol. 177. – P. 200-205.
45. Sawyer J.R., Myers M.A., Rosier R.N. et al. Heterotopic ossification. Clinical and cellular aspects. // Calcif Tissue Int. – 1991. – Vol. 49. – P. 208-215.
46. Schara K., Herman S. Heterotopy bone formation in total hip arthroplasty: predisposing factors, classification and the significance for clinical outcome. // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. – 2001. – Vol. 68 (2). – P. 105-108.
47. Schuetz P., Mueller B., Christ-Crain M. et al. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. // Spinal Cord. – 2005. – Vol. 43(10). – P. 604-610.
48. Seegenschmiedt M.H., Makoski H.B., Micke O. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hipjoint a multicenter study. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 51 (3). – P.756-765.
49. Skehad D., Elgazzar A.H., Collier B.D. Heterotopic ossification. // J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 43 (3). – P.346-353.
50. Stannard J.P., Wilson T.C., Sheils T.M. et al. Heterotopic ossification associated with knee dislocation. // Arthroscopy. – 2002. – Vol. 18(8). – P.835-839.
51. Tow A.P., Kong K.H. Prolonged fever and heterotopic ossification in a C4 tetraplegic patient. Case report. // Paraplegia. – 1995. – Vol. 33(3). – P. 170-174.
52. van Kuijk A.A., Geurts A.C., van Kuppevelt H.J. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. // Spinal Cord. – 2002. – Vol. 40(7). – P 313-326.
53. Vanden Bossche L., Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. // J Rehabil Med. – 2005. – Vol. 37(3). – P. 129-136.
54. Vavken P., Casstellani L., Sculco T. Prophylaxis of Heterotopic Ossification of the hip.//Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2009. – Vol. 467(12). – P.3283-3288.
55. Wlodarski K.H. Bone histogenesis mediated by nonosteogenic cells. // Clin Orthop. – 1991. – Vol. 272. – P. 8-15.
56. Yin K.S., James J., Lew K. et al. Refractory heterotopic ossification with complications. // J Spinal Cord Med. – 2001.– Vol. 24(2). –P. 119-22.
57. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. – М.: Антидот, 2000. – С. 172-180, 347-404.
58. Корж А.А., Дедух Н.В. Гетеротопическая осификация (взгляд на проблему). // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – № 4. – С. 89-93.
59. Повреждение позвоночника и спинного мозга / Подред. Полищука Н.Е., Коржа Н.А., Фищенко В.Я. – К.: Книга плюс, 2001. – 388 с.