

УДК 616-001.52-053(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS453731>

Научный обзор



Нейрогенная гетеротопическая оссификация. Обзор литературы. Часть первая

А.М. Ходоровская¹, В.А. Новиков¹, В.В. Умнов¹, А.В. Звозиль¹, Е.В. Мельченко¹, Д.В. Умнов¹,
Д.С. Жарков¹, О.В. Барлова¹, Е.А. Красульникова², Ф.А. Захаров²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гетеротопическая оссификация — это образование костной ткани в мягких тканях организма. Отдельной формой гетеротопической оссификации является нейрогенная, то есть возникающая в результате тяжелого повреждения головного или спинного мозга различного генеза. Нейрогенная гетеротопическая оссификация — сложный многофакторный процесс формирования дифференцированной кости в параартикулярных мягких тканях крупных суставах. Гетеротопическая оссификация приводит к формированию стойких контрактур и анкилозов, обуславливающих тяжелую инвалидизацию и затрудняющих реабилитацию этих пациентов.

Цель — проанализировать публикации по различным аспектам нейрогенной гетеротопической оссификации.

Материалы и методы. В первой части обзора представлен анализ литературы, посвященной эпидемиологии, факторам риска формирования, патогенеза, клинической картины и лабораторной диагностики нейрогенной гетеротопической оссификации. Поиск данных осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений. Глубина поиска составила 30 лет. В процессе написания статьи использовали метод анализа и синтеза информации.

Результаты. Изложены современные литературные данные по проблеме гетеротопической оссификации у пациентов с патологией центральной нервной системы. Освещены актуальные вопросы этиологии, факторов риска, патогенеза, клинической картины и лабораторной диагностики данного патологического процесса.

Заключение. Понимание факторов риска развития нейрогенной гетеротопической оссификации и их профилактика в контексте современных знаний о патогенезе этой патологии может способствовать снижению частоты формирования гетеротопической оссификации у пациентов с тяжелым повреждением центральной нервной системы.

Ключевые слова: нейрогенная гетеротопическая оссификация; гетеротопический остеогенез; травма спинного мозга; черепно-мозговая травма.

Как цитировать

Ходоровская А.М., Новиков В.А., Умнов В.В., Звозиль А.В., Мельченко Е.В., Умнов Д.В., Жарков Д.С., Барлова О.В., Красульникова Е.А., Захаров Ф.А. Нейрогенная гетеротопическая оссификация. Обзор литературы. Часть первая // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 3. С. 393–404. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS453731>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS453731>

Review

Neurogenic heterotopic ossification: A review. Part 1

Alina M. Khodorovskaya¹, Vladimir A. Novikov¹, Valery V. Umnov¹, Alexey V. Zvozil¹,
Evgenii V. Melchenko¹, Dmitriy V. Umnov¹, Dmitriy S. Zharkov¹, Olga V. Barlova¹,
Elizaveta A. Krasulnikova², Fedor A. Zakharov²

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Heterotopic ossification is the formation of bone tissues in the soft tissues of the body. A distinct form of heterotopic ossification is neurogenic, that is, resulting from severe injury to the brain or spinal cord of different genesis. Neurogenic heterotopic ossification is a complex multifactorial process of differentiated bone formation in the paraarticular soft tissues of large joints. Heterotopic ossification leads to the formation of persistent contractures and ankylosis, which cause severe disability and complicate rehabilitation.

AIM: To analyze publications dealing with various aspects of neurogenic heterotopic ossification.

MATERIALS AND METHODS: In the first part of our review, we present the results of the literature analysis on the epidemiology, risk factors, pathogenesis, and clinic and laboratory diagnosis of neurogenic heterotopic ossification. Scientific literature databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, and eLibrary were searched for without language limitations.

RESULTS: Current literature data on heterotopic ossification in patients with central nervous system pathologies are presented. Topical questions of etiology, risk factors, pathogenesis, and clinic and laboratory diagnostics of this pathological process are highlighted.

CONCLUSIONS: Understanding the risk factors of heterotopic ossification development and their prevention in the context of the modern knowledge of heterotopic ossification pathogenesis may help reduce the incidence of heterotopic ossification in patients with severe central nervous system injury.

Keywords: neurogenic heterotopic ossification; heterotopic osteogenesis; spinal cord injury; cerebral trauma.

To cite this article

Khodorovskaya AM, Novikov VA, Umnov VV, Zvozil AV, Melchenko EV, Umnov DV, Zharkov DS, Barlova OV, Krasulnikova EA, Zakharov FA. Neurogenic heterotopic ossification: A review. Part 1. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(3):393–404. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS453731>

Received: 22.05.2023

Accepted: 07.07.2023

Published: 29.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Гетеротопическая оссификация (гетеротопический оссификат, ГО) — патологический процесс формирования дифференцированной костной ткани вне скелета, то есть в местах, не связанных преемственностью с первоначально детерминированной скелетогенной мезенхимой [1].

Впервые процесс формирования ГО после травмы описал Reidel в 1883 г. Более детальное описание ГО встречается в публикациях А. Dejerne, А. Ceiller и А.М. Dejerine-Klumpke, которые изучали формирования ГО в период Первой мировой войны у солдат с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) [2].

ГО может быть как клиническим проявлением наследственных заболеваний, например прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, так и приобретенным состоянием в результате травм и ожогов [3]. Описаны случаи появления ГО при организации гематом, в первичном туберкулезном очаге, послеоперационных рубцах, очагах атеросклеротического кальциноза крупных сосудов и клапанах сердца, опухолях различного гистогенеза, связочном аппарате позвоночника и других отделов скелета в области прикрепления связок [4, 5]. Отдельная форма ГО — нейрогенная, то есть возникающая в результате тяжелого повреждения головного или спинного мозга различного генеза [тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), ПСМТ, церебрального инсульта, церебральной аноксии] [6].

Цель — проанализировать публикации по различным аспектам нейрогенной гетеротопической оссификации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В первой части обзора представлены результаты анализа литературы, посвященной эпидемиологии, факторам риска формирования, патогенеза, клинической картины и лабораторной диагностики нейрогенной ГО. Поиск данных осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений. Глубина поиска составила 30 лет. В процессе написания статьи использовали метод анализа и синтеза информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология и факторы риска

Частота встречаемости ГО нейрогенного генеза составляет от 10 до 23 % у пациентов с тяжелой ЧМТ, 10–53 % у пациентов с повреждением спинного мозга [7, 8] и до 65 % после взрывных травм [9, 10]. Согласно данным J.E. Reznik и соавт., которые проанализировали результаты лечения 413 пациентов (262 с ЧМТ и 151 с ПСМТ), нейрогенная гетеротопическая оссификация (нейрогенный гетеротопический оссификат — НГО) после ПСМТ отмечается чаще, чем после ЧМТ: у пациентов с последствиями

тяжелой ЧМТ НГО диагностировали в 3,9 % случаев, у больных с ПСМТ — в 10,6 % [11].

В литературе представлены крайне противоречащие друг другу позиции по гендерной частоте встречаемости НГО: в 2,5 раза у мужчин [12, 13] и в 4 раза у женщин [14]. Согласно данным экспериментального моделирования ГО у мышей, эктопической кости у самцов сформировалось на 30 % больше, чем у самок, что авторы объясняли повышенным уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и костного морфогенетического белка у самцов (ВМР) [15].

Данные о возрастной встречаемости НГО в мировой литературе более однородны, чем гендерные. НГО чаще выявляют в возрасте 20–30 лет, при этом у детей эта патология развивается реже, чем у взрослых, в основном в возрасте от 10 лет и старше [7, 16, 17]. Самое раннее выявление НГО, по данным литературы, описано у ребенка 5 лет [16]. У пациентов детского возраста отсутствуют четкие корреляции между частотой встречаемости НГО и полом [16, 17].

По данным А.У. Estraneo и соавт., которые провели ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 278 пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии, формирование НГО чаще происходит у пациентов с ЧМТ (19,3 %), чем у пациентов с аноксическим (10,7 %) и сосудистым (6,4 %) поражением головного мозга [13]. Среди пациентов с травматическим поражением головного мозга НГО чаще наблюдалась у пациентов с диффузным аксональным повреждением [14]. У пациентов в вегетативном состоянии после ЧМТ НГО отмечали в 2 раза чаще, чем у пациентов с кратковременным нарушением сознания [17].

М. Citak и соавт. считают, что именно полный перерыв спинного мозга — основной предрасполагающий фактор формирования НГО у пациентов с ПСМТ [18]. Локализация повреждения спинного мозга также влияет на частоту формирования НГО: при шейном и грудном уровнях повреждения риск развития НГО выше, чем при повреждении на поясничном уровне [19].

Помимо непосредственного факта травмы спинного или головного мозга выделены дополнительные факторы риска развития НГО: травма грудной клетки, трахеостомия, употребление никотина, пневмония и инфекция мочевыводящих путей [18, 20].

Искусственная вентиляция легких, по мнению многих авторов [13, 15, 18], тоже выступает фактором риска развития НГО, как после ЧМТ, так и после ПСМТ. Данный факт объясняется тем, что при длительной искусственной вентиляции легких в некоторых случаях развивается респираторный алкалоз, и уже именно он способствует формированию НГО [21].

Н. Krauss и соавт. называют гиперкоагуляционные состояния еще одним фактором риска развития НГО у пациентов с последствиями ПСМТ [22]. Эта теория согласуется с данными J.E. Reznik и соавт., которые включили

тромбоз глубоких вен в группу дополнительных факторов риска развития НГО у пациентов с последствиями ЧМТ и ПСМТ [11]. Однако Y.U. Yolcu и соавт., ссылаясь на данные проведенного ими метаанализа и систематического обзора литературы, посвященного факторам риска развития НГО, заявляют об отсутствии корреляций между тромбозом глубоких вен и риском развития НГО у пациентов с последствиями ПСМТ [20].

Пролежни, по мнению N. Rawat и соавт., служат причиной развития локального воспалительного процесса, что может быть пусковым механизмом формирования НГО у пациентов с последствиями ПСМТ [23]. Однако ряд авторов считает, что далеко не у всех пациентов с пролежнями на фоне ПСМТ возникают НГО [18, 24].

Неоднозначна также позиция разных авторов относительно спастичности мышц как фактора риска НГО. Некоторые авторы все же относят спастичность к фактору риска [19, 20], в то время как другие авторы с этим не согласны [2]. Спастичность отмечается у большинства пациентов с детским церебральным параличом, но в современной зарубежной и отечественной литературе нами не было найдено упоминаний о НГО у таких пациентов, которым ранее не проводились хирургические вмешательства или у которых не было травмы в анамнезе.

Роль иммобилизации как фактора риска НГО до сих пор изучается [25–27], хотя в ретроспективном исследовании G.R. Orchard и соавт. отметили, что единственным из изученных ими факторов риска, значимо связанным с формированием НГО, оказалась длительность постельного режима [26]. С одной стороны, можно интерпретировать эти данные как прямую взаимосвязь между отсутствием движений и формированием НГО, а с другой стороны, срок постельного режима зависит от прочих факторов формирования НГО, таких как степень тяжести поражения головного и спинного мозга, костная и мягкотканная травма, а продолжительность нахождения в постели увеличивает риск формирования пролежней и способствует развитию хронического воспалительного процесса. Таким образом, однозначно провести параллель между отсутствием движений и частотой формирования НГО в настоящее время не представляется возможным.

Патогенез

В настоящее время считают, что НГО формируется путем эндохондральной оссификации, хотя некоторые авторы предполагают, что ГО образуется путем интрамембранозной оссификации [3, 28]. K.L. Foley и соавт. при исследовании 90 гистологических препаратов (18 пациентов) ГО нейрогенной и не нейрогенной этиологии выявили, что ГО формируется путем эндохондральной оссификации, а также описали шесть последовательных стадий формирования ГО: стадию периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации, стадию миграции лимфоцитов в мягкие ткани, стадию реактивной фибропролиферации, стадию неоваскуляризации, стадию формирования хряща

и стадию образования эндохондральной кости. В то же время, как указывают сами авторы, они не могут полностью исключить возможности образования ГО путем интрамембранозной оссификации, но вероятность этого крайне низкая, учитывая отсутствие данных об интрамембранозной оссификации во всех гистологических препаратах [29].

Уже давно замечено, что сроки образования костной мозоли и полной консолидации при переломах у пациентов с сочетанной травмой центральной нервной системы значительно меньше, чем у пациентов без неврологической патологии. Это наблюдение нашло свое подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [30, 31]. Тяжелая ЧМТ и ПСМТ приводят к повреждению нейронов, глии и сосудистой системы, тем самым запуская сложный каскад клеточных и молекулярных изменений, которые могут способствовать дальнейшему, отсроченному от момента травмы по времени, повреждению. Общие механизмы вторичного повреждения при таких травмах могут включать эксайтотоксичность (процесс повреждения и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы), ионный дисбаланс, окислительный стресс, ишемию, отек и нейровоспаление (процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции и других факторов, что опосредуется секрецией цитокинов, хемокинов, продуцируемых глией центральной нервной системы, эндотелиальными и периферическими иммунными клетками) [32]. Нейровоспаление обуславливает повреждение гематоэнцефалического, гематоспинального барьера, а также гематоневрального барьера [33] и создает условия для аномальной циркуляции нейропептидов, в частности субстанции P и кальцитонин-ген-связанного пептида (calcitonin gene-related peptide), которые вызывают вазодилатацию, увеличивают сосудистую проницаемость и создают условия для периферической миграции медиаторов воспаления и факторов роста, тем самым потенциально могут стимулировать формирование НГО [32–34]. O.P. Gautschi и соавт. удалось лабораторно подтвердить данную гипотезу. Проведенные *in vitro* исследования показали, что присутствие сыворотки и ликвора у пациентов с ЧМТ способствует увеличению пролиферации остеобластов [35].

О значимости иммуновоспалительной реакции в качестве необходимого фактора для формирования НГО свидетельствуют данные F. Genêt и соавт., которые в своем эксперименте продемонстрировали, что только лишь пересечение спинного мозга у мыши не приводит к развитию НГО. Авторы предположили, что для развития НГО требуется сопутствующая травма мышечной ткани, которая и была смоделирована с помощью общепринятой модели повреждения и восстановления мышц. Эксперимент был повторен на разных генетических линиях мышей с аналогичным результатом. Было подтверждено, что это не генетически предрасположенное явление [36].

и важную роль в развитии НГО играют как повреждения структур центральной нервной системы, так и повреждения мягких тканей [34, 37]. Этот вывод коррелирует с данными о высокой частоте НГО после минно-взрывных травм, обуславливающих тяжелое повреждение головного и спинного мозга и мягких тканей конечностей [38].

Однако у больных с последствиями инсультов, не имеющих в анамнезе травм мягких тканей, формируются НГО [39]. По мнению D. Alexander и соавт., у пациентов с повреждением центральной нервной системы различного генеза инфекционно-воспалительные процессы (инфекции мочевыводящих путей, пролежни, трахеостомии, пневмонии), рассматриваемые как факторы риска развития НГО, являются пусковым механизмом выработки цитокинов и активации иммунной системы, что и обеспечивает основу для формирования ГО [37]. Системное воспаление и цитокиновый шторм, по мнению некоторых авторов, могут инициировать развитие ГО у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [40, 41].

Высвобождение цитокинов и факторов роста, включая интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, онкостатин М, нейротрофин-3, активин А, костные морфогенетические белки, трансформирующий фактор роста β и другие, из лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток инициирует дифференцировку клеток, участвующих в образовании НГО [3, 42]. Преобладающим источником клеток, формирующих ГО, служат локальные стромальные/фибробластические клетки мезенхимного происхождения в соединительной ткани скелетных мышц и фасций, а также циркулирующие стволовые и прогениторные клетки [1, 3].

Периферические нервы также являются источниками клеток, которые задействованы в формировании НГО [33]. Экспрессия факторов транскрипции, специфичных для остеобластов, идентифицирована в клетках, полученных из пери- и эндоневрия после индукции ГО [43]. При нарушении целостности гематоневрального барьера происходит миграция этих клеток из эндо- и периневральной областей периферических нервов в зону формирующегося ГО с дальнейшей дифференцировкой в остеобласты, хондроциты и бурые адипоциты. [44].

Клетки экспериментальных животных, которые могут участвовать в формировании ГО, идентифицированы на основе экспрессии TIE2, PDGFR α , SCA1, GLAST, FSP1, STRO1, GLI1 и MX1. Однако у человека данные типы клеток еще точно не описаны. Предполагают, что за развитие ГО у людей могут отвечать другие типы клеток [45]. Так, например, у исследователей нет единого мнения относительно участия эндотелиоцитов в формировании НГО. По данным D. Medici и соавт., экспрессия активного ALK2 в эндотелиальных клетках вызывает эндотелиально-мезенхимальный переход и приобретение фенотипа, подобного стволовым клеткам, что приводит к появлению у клетки способности к остеогенной дифференцировке [46]. Однако дальнейшие исследования

не подтвердили участие эндотелиоцитов в формировании именно НГО, хотя их вклад в формировании ГО подтвержден на экспериментальной ожоговой и травматической модели [47].

Многочисленные предшествующие исследования указывают на вовлечение в процесс регуляции ГО различных сигнальных путей, таких как BMP/SMAD и WNT/ β -катенин [24, 27, 48].

BMP — члены суперсемейства TGF β . Каноническая передача сигналов TGF β /BMP представляет собой линейный каскад, в котором участвуют лиганды TGF β /BMP, два типа рецепторов (тип I и II) и преобразователи сигналов — SMAD. Связывание рецептора с BMP приводит к сигнальной трансдукции через путь SMAD 1/5/8, с TGF β — к фосфорилированию SMAD2/3. Активированные SMAD связываются с SMAD4, затем комплекс накапливается в ядре, где регулирует экспрессию генамишени. Одной из нижестоящих мишеней этих путей является, например, ген, кодирующий RUNX2, хорошо известный основной регулятор остеогенеза, который также aberrантно экспрессируется в оссифицированных мягких тканях [49, 50]. TGF β -зависимая активация SMAD2/3 способствует миграции остеопредшественников и дифференцировке на ранних стадиях, в то же время подавляет дальнейшие этапы остеогенеза. TGF β -зависимый путь, в котором не задействована SMAD, может привести к активации путей MAPK p38 или MAPK ERK1/2 через комплекс TAB1-TAK1, что вызывает активацию RUNX2 и способствует дифференцировке остеокластов [51]. BMP, так же как TGF β , могут активировать SMAD-независимый путь. Большинство лигандов BMP — сильные остеогенные агенты, действующие как через SMAD-зависимый, так и через SMAD-независимый сигнальный путь, который индуцирует остеогенные транскрипционные факторы [52, 53].

TGF β -зависимая активация SMAD2/3 способствует миграции клеток-предшественников остеогенеза и их дифференцировке на ранних стадиях, но в то же время ингибирует остеогенез на дальнейших этапах [54]. Хорошо известно, что сигналы TGF β /BMP взаимодействуют с другими путями во время эмбрионального и постнатального развития. Например, описаны перекрестные взаимодействия между каноническим путем WNT, путем TLR или путем mTOR. Примечательно, что mTOR модулирует передачу сигналов гипоксии и воспаления на ранних стадиях ГО, а на более поздних стадиях этот же путь имеет решающее значение для хондрогенеза и остеогенеза [52]. Увеличение передачи сигналов пути mTOR было показано с использованием мышинной модели прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии [55].

Гипоксическая среда стабилизирует индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF1 α), регулирующий выработку многих белков, таких как VEGF или BMP, которые участвуют в образовании ГО [42]. Анализ трех различных моделей оссифицирующей фибродисплазии у мышей

продемонстрировал усиление передачи сигналов HIF1 α в условиях гипоксии [56]. Экспрессия HIF1 α также была повышена в образцах жировой ткани, полученной от пациентов с тяжелыми ожогами [56, 57].

Тем не менее механизмы, лежащие в основе развития ГО у пациентов, которые не являются носителями каких-либо мутаций, до сих пор неясны. Более того, даже у больных с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией в мягких тканях не всегда постоянно наблюдаются ГО, которые, по-видимому, возникают в результате травматического повреждения и воспалительного ответа организма, что убедительно свидетельствует о связи между иммуновоспалительным ответом и ГО.

Так, экспериментальные исследования *in vivo* показали, что трансплантация бактерий в большеберцовую кость экспериментального животного увеличивает объем костной мозоли. В том же исследовании липотейхоевая кислота (LTA) — активатор TLR2, происходящий из клеточной стенки бактерий, — была идентифицирована как остеостимулирующий фактор [58].

Данные этих исследований позволяют предположить, что основной механизм образования ГО связан с передачей сигналов пути TGF β /BMP, что приводит к экспрессии остеогенных факторов транскрипции. Факторы, присутствующие в поврежденной ткани, вызывают активацию путей mTOR, WNT или TLR, которые могут как взаимодействовать с TGF β /BMP, так и действовать независимо: способствовать экспрессии остеогенных факторов и индуцировать образование ГО [27].

Клиническая картина

НГО формируются параартикулярно тазобедренному (60,9 %), коленному (14,3 %), локтевому (21,3 %) и плечевому (35 %) суставам, ограничивая амплитуду движений пораженного сустава, вплоть до полного анкилоза, приводя к выраженному болевому синдрому, сдавлению нервов и сосудов [8, 59].

Нами не найдено ни одного случая описания внутрисуставного НГО. Это позволяет заключить, что НГО всегда бывает внесуставной. Капсула сустава также всегда сохранена. Места прикрепления сухожилий могут служить ориентирами при клиническом и инструментальном обследовании. Вены компримированы, при этом диаметр околосуставных артерий обычно не изменен. У ряда пациентов могут отмечаться явления бурсита пораженного сустава как ответ на повреждение параартикулярных тканей формирующейся ГО [2].

У пациентов с ПСМТ НГО обычно выявляют каудальнее уровня травмы спинного мозга, а чаще всего поражаются тазобедренные суставы. По данным D.E. Garland и соавт., поражение тазобедренных суставов у данной группы пациентов составляет до 97 % всех клинически значимых НГО [7].

Последствия тяжелой ЧМТ обуславливают генерализованную ГО с вовлечением периартикулярных структур

тазобедренного, коленного, локтевого или плечевого сустава [60]. У 40 % таких пациентов в патологический процесс вовлечен только один сустав [28]. Более чем в 2/3 случаев НГО располагаются в параартикулярных тканях тазобедренного сустава или мягких тканях, окружающих бедренную кость. Приблизительно у 90 % пациентов с травматическим повреждением головного мозга и сочетанным внутрисуставным переломом или вывихом в локтевом суставе развивается ГО в области поврежденного сустава, в то время как частота клинически значимых ГО локтевого сустава у пациентов без тяжелой ЧМТ составляет от 3 до 6 % [14].

По мнению T. Ebinger и соавт., этиология НГО может влиять на ее локализацию по отношению к тазобедренному суставу: при тяжелой ПСМТ в 55 % случаев НГО располагается на передней поверхности бедра, а при церебральном инсульте или ЧМТ в 40 % случаев — на переднемедиальной поверхности бедра отмечено у 32 % пациентов с последствиями тяжелой церебральной гипоксии [61]. Н.У. Ко считает, что при последствиях ПСМТ НГО тазобедренных суставов чаще располагаются задне- и переднемедиально, и это, по мнению автора, связано с возникновением статичности приводящих мышц бедра [62]. Такие же аргументы приводит и D.E. Garland, описывая формирования НГО преимущественно в заднемедиальных отделах тазобедренного сустава у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ [7]. Достаточно часто НГО располагаются между передней верхней подвздошной остью и бедренной костью [61].

НГО голеностопного и лучезапястного суставов, а также мелких суставов кистей и стоп встречаются крайне редко [6, 7].

Сроки формирования НГО следующие: чаще всего их развитие происходит между 3-й и 12-й неделями после ПСМТ [8]. По мнению R.H. Wittenberg и соавт., период наибольшего риска возникновения НГО после ПСМТ составляет 5 мес. [63]. Клиническая картина зависит от фазы течения заболевания. Выделяет четыре фазы течения заболевания — острую, подострую, хроническую незрелую ГО и хроническую зрелую ГО [64].

В острой фазе (которая длится около 2 нед.) в зоне формирования ГО выявляют плотный, часто гиперемированный отек. Отек располагается вокруг суставов и может существенно ограничивать движения в них. В этой фазе клиническая картина напоминает тромбоз вен нижних конечностей, что приводит к частым диагностическим ошибкам, особенно при условии невозможности проведения ультразвуковой диагностики сосудов и неинформированности врачей о других возможных причинах возникновения данной симптоматики [65]. Начало клинических проявлений НГО у пациентов после ПСМТ может не сопровождаться субъективными ощущениями в связи с сенсорным дефицитом, характерным для данного вида травм. У этих пациентов отмечается повышение температуры тела и спастичность мышц. Если НГО небольшого размера,

то его формирование может происходить без развития местных реакций, таких как гиперемия, локальное повышение температуры и отек. ГО такого размера редко приводят к контрактурам в суставах конечностей и, следовательно, не ухудшают качества жизни [15].

В подострой фазе (длительность — 2–8 нед.) регрессируют признаки локального воспалительного процесса и появляется ограничение движений в пораженном суставе [8]. ГО формируются в мягких тканях, увеличиваются в размерах, срастаются с надкостницей прилежащих костных структур [2].

В хронической фазе незрелого ГО (длительность — 6–8 мес.) в области пораженного сустава пальпируются плотные массы неправильной формы. Амплитуда движений в суставе уменьшается [3].

Созревание оссификата костной ткани завершается в пределах 6–18 мес. Зрелый ГО напоминает нормальную костную ткань как гистологически, так и рентгенологически и состоит из трубчатой кости с гаверсовыми каналами, корковым слоем, кровеносными сосудами и костным мозгом с некоторым уровнем гемопоэза [45].

В хронической фазе зрелого ГО (длительность — 8–18 мес.) может сформироваться анкилоз сустава. Пальпируемые в области пораженного сустава патологические образования в данной фазе уже характеризуются костной плотностью [15]. Некоторые авторы отмечают, что анкилоз сустава формируется в фазе незрелого ГО [28, 61].

Лабораторная диагностика

Неспецифические маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, могут быть использованы при отслеживании активности заболевания: нормализация уровня С-реактивного белка коррелирует с разрешением воспалительной фазы ГО [62]. По мнению J.M. Wilkinson, I. Stockley, повышение температуры тела в сочетании с увеличенными уровнями С-реактивного белка и активности креатинкиназы необходимо расценивать как признаки развития ГО [66].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — чувствительный, но неспецифический показатель ГО. Во время формирования ГО уровень ЩФ достоверно увеличивается. Однако, как только рост оссификата прекращается, уровень фермента снижается и возвращается к норме, что не позволяет использовать его для диагностики ГО [67]. Уровень ЩФ начинает повышаться в среднем за 7 нед. до того, как появляются первые клинические признаки ГО, и достигает пикового значения за 3 нед. до возникновения клинических проявлений. С этого времени уровень ЩФ постепенно уменьшается и достигает нормы в срок около 5 мес. Степень увеличения уровня ЩФ напрямую зависит от размеров ГО. Массивное образование кости может приводить к длительному увеличению уровня ЩФ, а незначительная ГО может не сопровождаться изменениями этого показателя [28]. По данным G. Kluger, у пациентов детского возраста в большинстве случаев не отмечают

повышенных значений ЩФ [16]. Таким образом, нормализация уровня ЩФ не доказывает стабилизацию процесса и прекращение роста НГО. Однако на сегодняшний день определение уровня ЩФ — единственный широкодоступный метод в дифференциальной диагностике ранней НГО с другими воспалительными процессами, так этот показатель заметно увеличивается во время активного роста НГО и существенно не изменяется при воспалительных процессах [67].

Перспективы лабораторной диагностики

Нарушение регуляции микроРНК может играть важную роль в развитии ГО. Например, снижение уровня микроРНК-421 у пациентов с переломом плечевой кости ассоциировано с гиперэкспрессией BMP2 и более высокой частотой возникновения ГО [68]. Изменение уровня микроРНК в дальнейшем, вероятно, можно рассматривать как возможные индикаторы появления НГО.

Развитие ГО характеризуется значительным увеличением формирования костной ткани по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами с ПСМТ без НГО. L.E. Edsberg и соавт. провели сравнительный анализ протеомного профиля сыворотки крови пациентов с ГО негенетической этиологии и пациентов контрольной группы без ГО (после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава), который позволил установить, что продукция препропротеина остеокальцина, предшественника остео модулина и препропротеина изоформы 2 цепи альфа-1 (v) коллагена, статистически значимо повышена в группе пациентов с ГО. Эти протеины можно рассматривать в качестве потенциальных клинических биомаркеров ГО [69]. V. Povoroznyuk и соавт. считают, что уровень остеокальцина $\geq 49,6$ нг/мл и N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа $\geq 187,3$ нг/мл необходимо рассматривать как маркеры развития НГО у пациентов с последствиями ПСМТ и данные маркеры могут быть включены в диагностический алгоритм [67]. Дальнейшее изучение маркеров ремоделирования костной ткани позволит осуществлять раннюю диагностику, прогнозирование исходов и, возможно, предотвратить развитие НГО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрогенная гетеротопическая оссификация — сложный многофакторный процесс формирования кости в параартикулярных мягких тканях крупных суставов, обуславливающий тяжелую инвалидизацию, затрудняющий реабилитацию пациентов с последствиями повреждений центральной нервной системы различного генеза. Понимание факторов риска развития НГО и их профилактика в контексте современных знаний о патогенезе НГО, а также мониторинг ремоделирования костной ткани могут способствовать снижению частоты формирования ГО у пациентов с последствиями тяжелых повреждений центральной нервной системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании статьи.

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

Вклад авторов. А.М. Ходоровская — написание текста статьи, поиск и анализ литературных источников; В.А. Нови-

ков — дизайн исследования, окончательное редактирование текста статьи; В.В. Умнов — этапное редактирование; А.В. Звозиль, Д.В. Умнов, Д.С. Жарков, Е.В. Мельченко, О.В. Барлова, Е.А. Красульникова, Ф.А. Захаров — поиск и анализ литературных источников.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деев Р.В., Берсенева А.В. Роль стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток в формировании гетеротопических оссификатов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2005. Т. 1. С. 46–48.
2. Sullivan M.P., Torres S.J., Mehta S., et al. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: a current review // Bone Joint Res. 2013. Vol. 2. No. 3. P. 51–57. DOI: 10.1302/2046-3758.23.2000152
3. Meyers C., Lisiecki J., Miller S., et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review // JBMR Plus. 2019. Vol. 3. No. 4. DOI: 10.1002/jbm4.10172
4. Деев Р.В., Плакса И.Л., Баранич А.В., и др. К вопросу об остеогенезе в эпителиальных опухолях на примере пиломатриком // Гены и клетки. 2020. Т. 15. № 1. С. 60–65. DOI: 10.23868/202003008
5. Mohler E.R., Gannon F., Reynolds C., et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves // Circulation. 2001. Vol. 103. No. 11. P. 1522–1528. DOI: 10.1161/01.cir.103.11.1522
6. Genêt F., Jourdan C., Schnitzler A., et al. Troublesome heterotopic ossification after central nervous system damage: a survey of 570 surgeries // PLoS One. 2011. Vol. 6. No. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0016632
7. Garland D.E. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations // Clin. Orthop. Rel. Res. 1988. No. 233. P. 86–101.
8. Brady R.D., Shultz S.R., McDonald S.J., et al. Neurological heterotopic ossification: current understanding and future directions // Bone. 2018. Vol. 109. P. 35–42. DOI: 10.1016/j.bone.2017.05.015
9. Potter B.K., Burns T.C., Lacap A.P., et al. Heterotopic ossification following traumatic and combat-related amputations. Prevalence, risk factors, and preliminary results of excision // J. Bone Joint Surg. Am. 2007. Vol. 89. P. 476–486. DOI: 10.2106/JBJS.F.00412
10. Forsberg J.A., Pepek J.M., Wagner S., et al. Heterotopic ossification in high-energy wartime extremity injuries: prevalence and risk factors // J. Bone Joint Surg. Am. 2009. Vol. 91. No. 5. P. 1084–1091. DOI: 10.2106/JBJS.H.00792
11. Reznik J.E., Biros E., Marshall R., et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2014. Vol. 14. No. 1. P. 19–28.
12. Cipriano C., Pill S.G., Rosenstock J., et al. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification // Orthopaedics. 2009. Vol. 32. No. 9. DOI: 10.3928/01477447-20090728-33
13. Estraneo A., Pascarella A., Masotta O., et al. Multi-center observational study on occurrence and related clinical factors of neurogenic heterotopic ossification in patients with disorders of consciousness // Brain Inj. 2021. Vol. 35. No. 5. P. 530–535. DOI: 10.1080/02699052.2021.1893384
14. Simonsen L.L., Sonne-Holm S., Krasheninnikoff M., et al. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors // Injury. 2007. Vol. 38. No. 10. P. 1146–1150. DOI: 10.1016/j.injury.2007.03.019
15. Ranganathan K., Loder S., Agarwal S., et al. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97. No. 13. P. 1101–1111. DOI: 10.2106/JBJS.N.01056
16. Kluger G., Kochs A., Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence // J. Child Neurol. 2000. Vol. 15. No. 6. P. 406–413. DOI: 10.1177/088307380001500610
17. Hurvitz E.A., Mandac B.R., Davidoff G., et al. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1992. Vol. 73. No. 5. P. 459–462.
18. Citak M., Suero E.M., Backhaus M., et al. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients // Spine. 2012. Vol. 37. No. 23. P. 1953–1957. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31825ee81b
19. Van Kuijk A.A., Geurts A.C.H., van Kuppevelt H.J.M. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury // Spinal Cord. 2002. Vol. 40. P. 313–326. DOI: 10.1038/sj.sc.3101309
20. Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, et al. Factors associated with higher rates of heterotopic ossification after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // Clin. Neurol. Neurosurg. 2020. Vol. 195. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105821
21. Van Kampen P.J., Martina J.D., Vos P.E., et al. Potential risk factors for developing heterotopic ossification in patients with severe traumatic brain injury // J. Head Trauma Rehabil. 2011. Vol. 26. No. 5. P. 384–391. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181f78a59
22. Krauss H., Maier D., Bühren V., et al. Development of heterotopic ossifications, blood markers and outcome after radiation therapy in spinal cord injured patients // Spinal Cord. 2015. Vol. 53. No. 5. P. 345–348. DOI: 10.1038/sc.2014.186
23. Rawat N., Chugh S., Zachariah K., et al. Incidence and characteristics of heterotopic ossification after spinal cord injury: a single institution study in India // Spinal Cord Ser. Cases. 2019. Vol. 5. P. 72. DOI: 10.1038/s41394-019-0216-6
24. 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. No. 5. P. 387–390.
25. Thefenne L., de Brier G., Leclerc T., et al. Two new risk factors for heterotopic ossification development after severe burns // PLoS One. 2017. Vol. 12. No. 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0182303
26. Orchard G.R., Paratz J.D., Blot S., et al. Risk factors in hospitalized patients with burn injuries for developing heterotopic ossification — a retrospective analysis // J. Burn Care Res. 2015. Vol. 36. No. 4. P. 465–470. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000123

27. Pulik Ł., Mierzejewski B., Ciemerych M.A., et al. The survey of cells responsible for heterotopic ossification development in skeletal muscles-human and mouse models // *Cells*. 2020. Vol. 9. No. 6. DOI: 10.3390/cells9061324
28. McCarthy E.F., Sundaram M. Heterotopic ossification: a review // *Skeletal Radiology*. 2005. Vol. 34. No. 10. P. 609–619. DOI: 10.1007/s00256-005
29. Foley K.L., Hebel N., Keenan M.A., et al. Histopathology of periarticular non-hereditary heterotopic ossification // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 65–70. DOI: 10.1016/j.bone.2017.12.006
30. Brady R.D., Grills B.L., Church J.E., et al. Closed head experimental traumatic brain injury increases size and bone volume of callus in mice with concomitant tibial fracture // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep34491
31. Wang L., Yao X., Xiao L., et al. The effects of spinal cord injury on bone healing in patients with femoral fractures // *J. Spinal Cord Med.* 2014. Vol. 37. No. 4. P. 414–419. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000155
32. Posti J.P., Tenovu O. Blood-based biomarkers and traumatic brain injury: a clinical perspective // *Acta Neurol. Scand.* 2022. Vol. 146. No. 4. P. 389–399. DOI: 10.1111/ane.13620
33. Gugala Z., Olmsted-Davis E.A., Xiong Y., et al. Trauma-induced heterotopic ossification regulates the blood-nerve barrier // *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9. P. 408. DOI: 10.3389/fneur.2018.00408
34. Wong K.R., Mychasiuk R., O'Brien T.J., et al. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies // *Bone Res.* 2020. Vol. 8. No. 1. P. 42. DOI: 10.1038/s41413-020-00119-9
35. Gautschi O.P., Toffoli A.M., Joesbury K.A., et al. Osteoinductive effect of cerebrospinal fluid from brain-injured patients // *J. Neurotrauma*. 2007. Vol. 24. No. 1. P. 154–162. DOI: 10.1089/neu.2006.0166
36. Genêt F., Kulina I., Vaquette C., et al. Neurological heterotopic ossification following spinal cord injury is triggered by macrophage-mediated inflammation in muscle // *J. Pathol.* 2015. Vol. 236. No. 2. P. 229–240. DOI: 10.1002/path.4519
37. Alexander K.A., Tseng H., Salga M., et al. When the nervous system turns skeletal muscles into bones: how to solve the conundrum of neurogenic heterotopic ossification // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020. Vol. 18. No. 6. P. 666–676. DOI: 10.1007/s11914-020-00636-w
38. Bryden D.W., Tilghman J.I., Hinds S.R. Blast-related traumatic brain injury: current concepts and research considerations // *J. Exp. Neurosci.* 2019. Vol. 13. DOI: 10.1177/1179069519872213
39. Cunha D.A., Camargos S., Passos V.M.A., et al. Heterotopic ossification after stroke: clinical profile and severity of ossification // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019. Vol. 28. No. 2. P. 513–520. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.032
40. Mezghani S., Salga M., Tordjman M., et al. Heterotopic ossification and COVID 19: Imaging analysis of ten consecutive cases // *Eur. J. Radiol.* 2022. P. 152. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110336
41. Meyer C., Hausrate M.A., Nisolle J.F., et al. Heterotopic ossification in COVID-19: a series of 4 cases // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020. Vol. 63. No. 6. P. 565–567. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.09.010
42. Huang Y., Wang X., Zhou D., et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy // *NPJ Regen. Med.* 2021. Vol. 6. No. 1. DOI: 10.1038/s41536-021-00178-4
43. Lazard Z.W., Olmsted-Davis E.A., Salisbury E.A., et al. Osteoblasts have a neural origin in heterotopic ossification // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015. Vol. 9. No. 473. P. 2790–2806. DOI: 10.1007/s11999-015-4323-9
44. Olmsted-Davis E.A., Salisbury E.A., Hoang D., et al. Progenitors in peripheral nerves launch heterotopic ossification // *Stem. Cells Transl. Med.* 2017. Vol. 6. No. 4. P. 1109–1119. DOI: 10.1002/sctm.16-0347
45. Girard D., Torossian F., Oberlin E., et al. Neurogenic heterotopic ossifications recapitulate hematopoietic stem cell niche development within an adult osteogenic muscle environment // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. DOI: 10.3389/fcell.2021.611842
46. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y., et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16. No. 12. P. 1400–1406. DOI: 10.1038/nm.2252
47. Agarwal S., Loder S., Cholok D., et al. Local and circulating endothelial cells undergo Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT) in response to musculoskeletal injury // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep32514
48. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Вахитов А.К. Гетеротопическая оссификация после травм центральной нервной системы: понимание патогенеза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2018. Т. 25. № 3–4. С. 119–124. DOI: 10.17116/vto201803-041119
49. Montecino M., Stein G., Stein J., et al. Multiple levels of epigenetic control for bone biology and pathology // *Bone*. 2015. No. 81. P. 733–738. DOI: 10.1016/j.bone.2015.03.013
50. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation // *Histochem. Cell Biol.* 2018. Vol. 149. P. 313–323. DOI: 10.1007/s00418-018-1640-6
51. Lee K.S., Hong S.H., Bae S.C. Both the Smad and p38 MAPK pathways play a crucial role in Runx2 expression following induction by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein // *Oncogene*. 2002. Vol. 21. No. 47. P. 7156–7163. DOI: 10.1038/sj.onc.1205937
52. Wu M., Chen G., Li Y.P. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease // *Bone Res.* 2016. Vol. 4. No. 1. P. 1–21. DOI: 10.1038/boneres.2016.9
53. Rahman M.S., Akhtar N., Jamil H.M., et al. TGF-β/BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation // *Bone Res.* Vol. 3. No. 1. P. 1–20. DOI: 10.1038/boneres.2015.5
54. Kang J.S., Alliston T., Delston R., et al. Repression of Runx2 function by TGF-beta through recruitment of class II histone deacetylases by Smad3 // *Embo J.* 2005. Vol. 24. No. 14. P. 2543–2555. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600729
55. Hino K., Horigome K., Nishio M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressive // *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127. No. 9. P. 3339–3352. DOI: 10.1172/JCI93521
56. Agarwal S., Loder S., Brownley C., et al. Inhibition of Hif1 alpha prevents both trauma-induced and genetic heterotopic ossification // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016. Vol. 113. No. 3. P. E338–E347. DOI: 10.1073/pnas.1515397113
57. Peterson J.R., De La Rosa S., Sun, H., et al. Burn injury enhances bone formation in heterotopic ossification model // *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259. No. 5. P. 993–998. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318291da85
58. Croes M., Kruyt M.C., Boot W., et al. The role of bacterial stimuli in inflammation-driven bone formation // *Eur. Cells Mater.* 2019. Vol. 37. P. 402–419. DOI: 10.22203/eCM.v037a24
59. Ranganathan K., Peterson J., Agarwal S., et al. Role of gender in burn-induced heterotopic ossification and mesenchymal cell

osteogenic differentiation // *Plast. Reconstr. Surg.* 2015. Vol. 135. No. 6. P. 1631–1641. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001266

60. Xu Y., Huang M., He W., et al. Heterotopic ossification: clinical features, basic researches, and mechanical stimulations // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. DOI: 10.3389/fcell.2022.770931

61. Ebinger T., Roesch M., Kiefer H., et al. Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip // *J. Trauma.* 2000. Vol. 48. No. 6. P. 1058–1062. DOI: 10.1097/00005373-200006000-00010

62. Ko H.Y. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injuries // *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer, 2020. P. 691–704. DOI: 10.1007/978-981-19-0228-4_35

63. Wittenberg R.H., Peschke U., Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury: epidemiology and risk factors // *J. Bone Joint Surg. Br.* 1992. Vol. 74. No. 2. P. 215–218. DOI: 10.1302/0301-620X.74B2.1544955

64. Green D. *Medical management of long-term disability.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1996.

REFERENCES

- Zaytsev AY, Bryukhovetsky AS. Neuroregenerative therapy of spinal cord trauma: role and perspectives of stem cells transplantation. *Genes & Cells.* 2007;2(1):36–44. (In Russ.)
- Sullivan MP, Torres SJ, Mehta S, et al. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: a current review. *Bone Joint Res.* 2013;2(3):51–57. DOI: 10.1302/2046-3758.23.2000152
- Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review. *JBMR Plus.* 2019;3(4). DOI: 10.1002/jbm4.10172
- Deev RV, Plaksa IL, Baranich AV, et al. Osteogenesis in epithelial tumors on the example of a pilomatricomas. *Genes & Cells.* 2020;15(1):60–65. (In Russ.) DOI: 10.23868/202003008
- Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522–1528. DOI: 10.1161/01.cir.103.11.1522
- Genêt F, Jourdan C, Schnitzler A, et al. Troublesome heterotopic ossification after central nervous system damage: a survey of 570 surgeries. *PLoS One.* 2011;6(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0016632
- Garland DE. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin Orthop Rel Res.* 1988;233:86–101.
- Brady RD, Shultz SR, McDonald SJ, et al. Neurological heterotopic ossification: current understanding and future directions. *Bone.* 2018;109:35–42. DOI: 10.1016/j.bone.2017.05.015
- Potter BK, Burns TC, Lacap AP, et al. Heterotopic ossification following traumatic and combat-related amputations. Prevalence, risk factors, and preliminary results of excision. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:476–486. DOI: 10.2106/JBJS.F.00412
- Forsberg JA, Pepek JM, Wagner S, et al. Heterotopic ossification in high-energy wartime extremity injuries: prevalence and risk factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(5):1084–1091. DOI: 10.2106/JBJS.H.00792
- Reznik JE, Biros E, Marshall R, et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(1):19–28.
- Cipriano C, Pill SG, Rosenstock J, et al. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification. *Orthopaedics.* 2009;32(9). DOI: 10.3928/01477447-20090728-33
- Mujtaba B., Taher A., Fiala M.J., et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review // *Radiol. Oncol.* 2019. Vol. 53. No. 3. P. 275–284. DOI: 10.2478/raon-2019-0039
- Wilkinson J.M, Stockley I., Hamer A.J., et al. Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty // *J. Orthop. Res.* 2003. Vol. 21. No. 3. P. 529–534. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00236-X
- Povoroznyuk V., Bystrytska M., Balatska N. Early diagnostic algorithm in heterotopic ossification in patients with spine and spinal cord injury // *Int. Neurol. J.* 2017. Vol. 3. P. 89–94. DOI: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110861
- Pulik Ł., Mierzejewski B., Sibilska A., et al. The role of miRNA and lncRNA in heterotopic ossification pathogenesis // *Stem Cell Res. Ther.* 2022. Vol. 13. P. 523. DOI: 10.1186/s13287-022-03213-3
- Edsberg L.E., Crowgey E.L., Osborn P.M. et al. A survey of proteomic biomarkers for heterotopic ossification in blood serum // *J. Orthop. Surg. Res.* 2017. Vol. 12. No. 1. P. 1–13. DOI: 10.1186/s13018-017-0567-2
- Estraneo A, Pascarella A, Masotta O, et al. Multi-center observational study on occurrence and related clinical factors of neurogenic heterotopic ossification in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj.* 2021;35(5):530–535. DOI: 10.1080/02699052.2021.1893384
- Simonsen LL, Sonne-Holm S, Krashennikoff M, et al. Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients: incidence and risk factors. *Injury.* 2007;38(10):1146–1150. DOI: 10.1016/j.injury.2007.03.019
- Ranganathan K, Loder S, Agarwal S, et al. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(13):1101–1111. DOI: 10.2106/JBJS.N.01056
- Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurology.* 2000;15(6):406–413. DOI: 10.1177/088307380001500610
- Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, et al. Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(5):459–462.
- Citak M, Suero EM, Backhaus M, et al. Risk factors for heterotopic ossification in patients with spinal cord injury: a case-control study of 264 patients. *Spine.* 2012;37(23):1953–1957. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31825ee81b
- Van Kuijk AA, Geurts ACH, van Kuppevelt HJM. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002;40:313–326. DOI: 10.1038/sj.sc.3101309
- Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, et al. Factors associated with higher rates of heterotopic ossification after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;195. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105821
- Van Kampen PJ, Martina JD, Vos PE, et al. Potential risk factors for developing heterotopic ossification in patients with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2011;26(5):384–391. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181f78a59
- Krauss H, Maier D, Bühren V, et al. Development of heterotopic ossifications, blood markers and outcome after radiation therapy in spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 2015;53(5):345–348. DOI: 10.1038/sc.2014.186
- Rawat N, Chugh S, Zachariah K, et al. Incidence and characteristics of heterotopic ossification after spinal cord injury: a sin-

- gle institution study in India. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5:72. DOI: 10.1038/s41394-019-0216-6
24. Lal S, Hamilton BB, Heinemann A, et al. Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(5):387–390.
25. Thefenne L, de Brier G, Leclerc T, et al. Two new risk factors for heterotopic ossification development after severe burns. *PLoS One*. 2017;12(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0182303
26. Orchard GR, Paratz JD, Blot S, et al. Risk factors in hospitalized patients with burn injuries for developing heterotopic ossification: a retrospective analysis. *J Burn Care Res*. 2015;36(4):465–470. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000123
27. Pulik Ł, Mierzejewski B, Ciemerych MA, et al. The survey of cells responsible for heterotopic ossification development in skeletal muscles-human and mouse models. *Cells*. 2020;9(6):1324. DOI: 10.3390/cells9061324
28. McCarthy EF, Sundaram M. Heterotopic ossification: a review. *Skeletal Radiol*. 2005;34(10):609–619. DOI: 10.1007/s00256-005
29. Foley KL, Hebel N, Keenan MA, et al. Histopathology of periarticular non-hereditary heterotopic ossification. *Bone*. 2018;109:65–70. DOI: 10.1016/j.bone.2017.12.006
30. Brady RD, Grills BL, Church JE, et al. Closed head experimental traumatic brain injury increases size and bone volume of callus in mice with concomitant tibial fracture. *Sci Rep*. 2016;6. DOI: 10.1038/srep34491
31. Wang L, Yao X, Xiao L, et al. The effects of spinal cord injury on bone healing in patients with femoral fractures. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(4):414–419. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000155
32. Posti JP, Tenovuo O. Blood-based biomarkers and traumatic brain injury – a clinical perspective. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2022;146(4):389–399. DOI: 10.1111/ane.13620
33. Gugala Z, Olmsted-Davis EA, Xiong Y, et al. Trauma-induced heterotopic ossification regulates the blood-nerve barrier. *Front Neurol*. 2018;9:408. DOI: 10.3389/fneur.2018.00408
34. Wong KR, Mychasiuk R, O'Brien TJ, et al. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies. *Bone Res*. 2020;8(1):42. DOI: 10.1038/s41413-020-00119-9
35. Gautschi OP, Toffoli AM, Joesbury KA, et al. Osteoinductive effect of cerebrospinal fluid from brain-injured patients. *J Neurotrauma*. 2007;24(1):154–162. DOI: 10.1089/neu.2006.0166
36. Genêt F, Kulina I, Vaquette C, et al. Neurological heterotopic ossification following spinal cord injury is triggered by macrophage-mediated inflammation in muscle. *J Pathol*. 2015;236(2):229–240. DOI: 10.1002/path.4519
37. Alexander KA, Tseng H, Salga M, et al. When the nervous system turns skeletal muscles into bones: how to solve the conundrum of neurogenic heterotopic ossification. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(6):666–676. DOI: 10.1007/s11914-020-00636-w
38. Bryden DW, Tilghman JI, Hinds SR. Blast-related traumatic brain injury: current concepts and research considerations. *J Exp Neurosci*. 2019;13. DOI: 10.1177/1179069519872213
39. Cunha DA, Camargos S, Passos VMA, et al. Heterotopic ossification after stroke: clinical profile and severity of ossification. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(2):513–520. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.032
40. Mezghani S, Salga M, Tordjman M, et al. Heterotopic ossification and COVID 19: imaging analysis of ten consecutive cases. *Eur J Radiol*. 2022;152. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110336
41. Meyer C, Haustrate MA, Nisolle JF, et al. Heterotopic ossification in COVID-19: a series of 4 cases. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(6):565–567. DOI: 10.1016/j.rehab.2020.09.010
42. Huang Y, Wang X, Zhou D, et al. Macrophages in heterotopic ossification: from mechanisms to therapy. *NPJ Regen Med*. 2021;6(1):70. DOI: 10.1038/s41536-021-00178-4
43. Lazard ZW, Olmsted-Davis EA, Salisbury EA, et al. Osteoblasts have a neural origin in heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;9(473):2790–2806. DOI: 10.1007/s11999-015-4323-9
44. Olmsted-Davis EA, Salisbury EA, Hoang D, et al. Progenitors in peripheral nerves launch heterotopic ossification. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(4):1109–1119. DOI: 10.1002/sctm.16-0347
45. Girard D, Torossian F, Oberlin E, et al. Neurogenic heterotopic ossifications recapitulate hematopoietic stem cell niche development within an adult osteogenic muscle environment. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. DOI: 10.3389/fcell.2021.611842
46. Medici D, Shore EM, Lounev VY, et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat Med*. 2010;16(12):1400–1406. DOI: 10.1038/nm.2252
47. Agarwal S, Loder S, Cholok D, et al. Local and circulating endothelial cells undergo Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT) in response to musculoskeletal injury. *Sci Rep*. 2016;6. DOI: 10.1038/srep32514
48. Gareev IF, Beylerli OA, Vakhitov AK. Heterotopic ossification after central nervous system injuries: understanding of pathogenesis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2018;25(3–4):119–124. (In Russ.) DOI: 10.17116/vto201803-041119
49. Montecino M, Stein G, Stein J, et al. Multiple levels of epigenetic control for bone biology and pathology. *Bone*. 2015;(81):733–738. DOI: 10.1016/j.bone.2015.03.013
50. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem Cell Biol*. 2018;149:313–323. DOI: 10.1007/s00418-018-1640-6
51. Lee KS, Hong SH, Bae SC. Both the smad and p38 MAPK pathways play a crucial role in Runx2 expression following induction by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein. *Oncogene*. 2002;21(47):7156–7163. DOI: 10.1038/sj.onc.1205937
52. Wu M, Chen G, Li YP. TGF-β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res*. 2016;4(1):1–21. DOI: 10.1038/boneres.2016.9
53. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, et al. TGF-β/BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res*. 2015;3(1):1–20. DOI: 10.1038/boneres.2015.5
54. Kang JS, Alliston T, Delston R, et al. Repression of Runx2 function by TGF-beta through recruitment of class II histone deacetylases by Smad3. *Embo J*. 2005;24(14):2543–2555. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600729
55. Hino K, Horigome K, Nishio M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3339–3352. DOI: 10.1172/JCI93521
56. Agarwal S, Loder S, Brownley C, et al. Inhibition of Hif1 alpha prevents both trauma-induced and genetic heterotopic ossification. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(3):E338–E347. DOI: 10.1073/pnas.1515397113
57. Peterson JR, De La Rosa S, Sun H, et al. Burn injury enhances bone formation in heterotopic ossification model. *Ann Surg*. 2014;259(5):993–998. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318291da85
58. Croes M, Kruyt MC, Boot W, et al. The role of bacterial stimuli in inflammation-driven bone formation. *Eur Cells Mater*. 2019;37:402–419. DOI: 10.22203/eCM.v037a24

- 59.** Ranganathan K, Peterson J, Agarwal S, et al. Role of gender in burn-induced heterotopic ossification and mesenchymal cell osteogenic differentiation. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(6):1631–1641. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001266
- 60.** Xu Y, Huang M, He W, et al. Heterotopic ossification: clinical features, basic researches, and mechanical stimulations. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10. DOI: 10.3389/fcell.2022.770931
- 61.** Ebinger T, Roesch M, Kiefer H, et al. Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. *J Trauma.* 2000;48(6):1058–1062. DOI: 10.1097/00005373-200006000-00010
- 62.** Ko HY. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injuries. In: *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer; 2020. P. 691–704. DOI: 10.1007/978-981-19-0228-4_35
- 63.** Wittenberg RH, Peschke U, Bötzel U. Heterotopic ossification after spinal cord injury: epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(2):215–218. DOI: 10.1302/0301-620X.74B2.1544955
- 64.** Green D. *Medical management of long-term disability.* Boston: Butterworth-Heinemann, 1996.
- 65.** Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review. *Radiol Oncol.* 2019;53(3):275. DOI: 10.2478/raon-2019-0039
- 66.** Wilkinson JM, Stockley I, Hamer AJ, et al. Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2003;21(3):529–534. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00236-X
- 67.** Povoroznyuk V, Bystrytska M, Balatska N. Early diagnostic algorithm in heterotopic ossification in patients with spine and spinal cord injury. *Int Neurol J.* 2017;3:89–94. DOI: 10.22141/2224-0713.5.91.2017.110861
- 68.** Pulik Ł, Mierzejewski B, Sibilska A, et al. The role of miRNA and lncRNA in heterotopic ossification pathogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):523. DOI: 10.1186/s13287-022-03213-3
- 69.** Edsberg LE, Crowgey EL, Osborn PM, et al. A survey of proteomic biomarkers for heterotopic ossification in blood serum. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):1–13. DOI: 10.1186/s13018-017-0567-2

ОБ АВТОРАХ

* **Алина Михайловна Ходоровская**, научный сотрудник;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0002-2772-6747; ResearcherID: HLH-5742-2023;
eLibrary SPIN: 3348-8038; e-mail: alinamyh@gmail.com

Владимир Александрович Новиков, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-3754-4090; Scopus Author ID: 57193252858;
eLibrary SPIN: 2773-1027; e-mail: novikov.turner@gmail.com

Валерий Владимирович Умнов, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5721-8575; eLibrary SPIN: 6824-5853;
e-mail: umnovvv@gmail.com

Алексей Васильевич Звозиль, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5452-266X; e-mail: zvozil@mail.ru

Евгений Викторович Мельченко, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1139-5573; Scopus Author ID: 55022869800;
eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

Дмитрий Валерьевич Умнов, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-4293-1607; eLibrary SPIN: 1376-7998;
e-mail: dmitry.umnov@gmail.com

Дмитрий Сергеевич Жарков, врач — травматолог-ортопед;
ORCID: 0000-0002-8027-1593; e-mail: striker5621@gmail.com

Ольга Викторовна Барлова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0184-135X; e-mail: barlovaolga@gmail.com

Елизавета Александровна Красульникова,
студентка 3-го курса;
e-mail: lkrasulnikova63@mail.ru

Федор Андреевич Захаров,
студент 3-го курса;
e-mail: zakfedya@yandex.ru

AUTHOR INFORMATION

* **Alina M. Khodorovskaya**, MD, Research Associate;
address: 64–68 Parkovaya str., Pushkin,
Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0002-2772-6747; ResearcherID: HLH-5742-2023;
eLibrary SPIN: 3348-8038; e-mail: alinamyh@gmail.com

Vladimir A. Novikov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-3754-4090; Scopus Author ID: 57193252858;
eLibrary SPIN: 2773-1027; e-mail: novikov.turner@gmail.com

Valery V. Umnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-5721-8575; eLibrary SPIN: 6824-5853;
e-mail: umnovvv@gmail.com

Alexey V. Zvozil, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-5452-266X; e-mail: zvozil@mail.ru

Evgenii V. Melchenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-1139-5573; Scopus Author ID: 55022869800;
eLibrary SPIN: 1552-8550; e-mail: emelchenko@gmail.com

Dmitriy V. Umnov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-4293-1607; eLibrary SPIN: 1376-7998;
e-mail: dmitry.umnov@gmail.com

Dmitriy S. Zharkov, MD, orthopedic and trauma surgeon;
ORCID: 0000-0002-8027-1593; e-mail: striker5621@gmail.com

Olga V. Barlova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-0184-135X; e-mail: barlovaolga@gmail.com

Elizaveta A. Krasulnikova,
3rd year student;
e-mail: lkrasulnikova63@mail.ru

Fedor A. Zakharov,
3rd year student;
e-mail: zakfedya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author