

УДК 616.728.2-001.52-053.2(048.8)-06:616.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569165>

Научный обзор



Нейрогенная гетеротопическая оссификация. Обзор литературы. Часть вторая

В.А. Новиков, А.М. Ходоровская, В.В. Умнов, Е.В. Мельченко, Д.В. Умнов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Нейрогенная гетеротопическая оссификация — это образование костной ткани в мягких тканях организма, возникающее в результате тяжелого повреждения головного или спинного мозга различной этиологии. При нейрогенной гетеротопической оссификации чаще всего поражаются тазобедренные суставы.

Цель — проанализировать публикации, посвященные инструментальной диагностике, хирургическим и нехирургическим методам лечения и профилактике нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов.

Материалы и методы. Во второй части обзора проанализирована литература, посвященная современной диагностике, хирургическим и консервативным методам лечения, профилактике образования и рецидивов нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов. Поиск данных проводили в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений.

Результаты. Современные методы диагностики позволяют проводить скрининг нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов у пациентов с высоким риском их формирования, с последующей верификацией диагноза с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Несмотря на отсутствие в настоящее время единого мнения о сроках удаления нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов, хирургическое лечение — наиболее эффективный метод, позволяющий ее удалить или уменьшить объем. В большинстве случаев удается купировать болевой синдром и улучшить качество жизни пациентов. При общности этиологического фактора (повреждение центральной нервной системы) эффективность нехирургических методов профилактики и лечения различна у пациентов с нейрогенной гетеротопической оссификацией тазобедренных суставов вследствие травмы спинного мозга, черепно-мозговой травмы и детского церебрального паралича.

Заключение. Рандомизированные контролируемые исследования позволят установить эффективность консервативных методов лечения для профилактики формирования и рецидивов нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов с учетом причины поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: нейрогенная гетеротопическая оссификация; диагностика нейрогенной гетеротопической оссификации; тазобедренные суставы; лучевая терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; бисфосфонаты.

Как цитировать

Новиков В.А., Ходоровская А.М., Умнов В.В., Мельченко Е.В., Умнов Д.В. Нейрогенная гетеротопическая оссификация. Обзор литературы. Часть вторая // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 4. С. 557–570. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569165>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569165>

Review

Neurogenic heterotopic ossification: A review. Part 2

Vladimir A. Novikov, Alina M. Khodorovskaya, Valery V. Umnov, Evgenii V. Melchenko, Dmitry V. Umnov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Neurogenic heterotopic ossification is characterized by the formation of bone tissue in the soft tissues of the body caused by severe brain or spinal cord injury of various etiologies. In neurogenic heterotopic ossification, the hip joints are most often affected.

AIM: To analyze publications on the instrumental diagnosis, surgical and nonsurgical methods of treatment, and prevention of neurogenic heterotopic ossification of the hip joints.

MATERIALS AND METHODS: In the second part of our review, we analyzed the literature on modern diagnostics, surgical and conservative methods of treatment, prevention of the formation and recurrence of neurogenic heterotopic ossification of the hip joints. Data were searched in scientific literature databases, namely, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, CrossRef, and eLibrary, without language restrictions.

RESULTS: Modern diagnostic methods allow the screening of hip neurogenic heterotopic ossification in patients at high risk of their formation, with further verification of the diagnosis by computed tomography or magnetic resonance imaging. Despite the lack of consensus on the timing of hip neurogenic heterotopic ossification removal at present, surgical treatment is the most effective method, which allows the removal or reduction of the volume of neurogenic heterotopic ossification. Most cases require controlling the pain syndrome and improving the quality of life of the patients. Despite the common etiologic factor (damage to the central nervous system), nonsurgical methods of the prevention and treatment of patients with neurogenic heterotopic ossification of the hip joints have different effectiveness because of spinal cord injury, cerebral trauma, and cerebral palsy.

CONCLUSIONS: Randomized controlled trials will help to establish the efficacy of conservative treatment methods to prevent the formation and recurrence of hip joint neurogenic heterotopic ossification, taking into account the cause of central nervous system lesions.

Keywords: neurogenic heterotopic ossification; diagnosis of neurogenic heterotopic ossification; hip joints; radiation therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; bisphosphonates.

To cite this article

Novikov VA, Khodorovskaya AM, Umnov VV, Melchenko EV, Umnov DV. Neurogenic heterotopic ossification: A review. Part 2. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(4):557–570. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS569165>

Received: 07.09.2023

Accepted: 10.10.2023

Published: 20.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Гетеротопическая оссификация (ГО) — патологический процесс формирования дифференцированной костной ткани вне скелета, в тканях, не связанных преемственностью с первоначально детерминированной скелетогенной мезенхимой [1]. Причин, приводящих к формированию ГО, множество. К ним можно отнести и клинические проявления таких наследственных заболеваний, как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, и приобретенные состояния в результате травм и ожогов [2].

Отдельная форма ГО — нейрогенная, возникающая в результате тяжелого повреждения головного или спинного мозга различного генеза [3]. При нейрогенной гетеротопической оссификации (НГО) чаще всего поражаются тазобедренные суставы [4, 5]. Первая часть нашего обзора литературы [6] была посвящена анализу эпидемиологии, факторов риска формирования, патогенеза, клинической картины и лабораторной диагностики НГО.

Цель — проанализировать публикации, посвященные инструментальной диагностике, хирургическим и нехирургическим методам лечения и профилактике нейрогенной гетеротопической оссификации тазобедренных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск данных осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary без языковых ограничений. Глубина поиска составила 50 лет. В процессе написания статьи использовали метод анализа и синтеза информации. С учетом специфики НГО большинство материалов посвящено патологическому процессу, происходящему вокруг тазобедренного сустава.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика нейрогенной гетеротопической оссификации

Основной метод диагностики НГО — лучевой, который включает следующие виды [7, 8].

Рентгенография тазобедренных суставов и костей таза — самый доступный и широко применяемый метод диагностики ГО. Обычно формирующаяся ГО клинически проявляется еще до того, как возникает возможность ее визуализировать на рентгенограмме [4]. Считается, что рентгенологически диагноз ГО, как правило, может быть поставлен только через 3–6 нед. после появления первых клинических симптомов патологического процесса [2, 3].

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) тазобедренных суставов, как и рентгенография, не обладает высокой специфичностью, а сроки визуализации ГО аналогичные, то есть этот метод не может быть применен

для ранней диагностики процесса [7]. В сравнении с обычной рентгенографией данная методика за счет возможности визуализации ГО в костном 3D-режиме позволяет не только диагностировать патологию, но и осуществлять подробное предоперационное планирование [8].

В отличие от вен, которые могут подвергаться компрессии за счет развития ГО, крупные артерии сохраняют свой диаметр, даже когда полностью окружены оссификатами [9], поэтому КТ-ангиографию выполняют не столько для визуализации самих артериальных сосудов, кровоснабжающих тазобедренный сустав, и окружающих его мышц, сколько для оценки особенности расположения артериальных сосудов относительно ГО [10], что способствует выбору оптимального хирургического доступа для удаления НГО.

Традиционно *трехфазная сцинтиграфия костей с технецием-99* считалась наиболее чувствительным методом раннего выявления ГО, с помощью которого возможна наиболее ранняя верификация диагноза — уже через 2 нед. после появления клинических симптомов [11]. Первые две фазы формирования ГО наиболее чувствительны для раннего выявления ГО (2–3 нед.). Радиофармпрепарат накапливается в третьей фазе формирования ГО, через 4–6 нед. после травмы, его количество достигает пика в течение 2 мес., а затем постепенно уменьшается. Снижение накопления радиофармпрепарата отмечается примерно через 12 мес., но может сохраняться даже в хронической зрелой фазе ГО [12]. Недостаток сцинтиграфии состоит в необходимости приема радиофармпрепарата, а также низкой специфичности метода, что приводит к затруднению дифференциальной диагностики ГО с другими воспалительными, травматическими или дегенеративными процессами костей, при которых также наблюдаются повышенная остеобластическая активность и, соответственно, повышенное поглощение остеотропных радионуклидов [13]. В настоящее время большинство авторов считают, что сцинтиграфия не может являться методом выбора при диагностике ГО, так как разработаны более эффективные и безопасные методы [2, 14].

В острой фазе формирования ГО на *магнитно-резонансных томограммах (МРТ)* выявляют повышенную васкуляризацию и плотность тканей. На МРТ ГО характеризуется изоинтенсивным или гиперинтенсивным сигналом относительно мышц на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях. Зона низкого сигнала по периферии соответствует началу оссификации [15]. Н. Wang и соавт. описали МР-паттерны, характерные для начальной стадии формирования ГО, еще до оссификации. На T2- и T1-постконтрастных изображениях при ГО в острой фазе отмечается неоднородно высокая интенсивность сигнала в пораженных мышцах, перемежающаяся с несколькими гипоинтенсивными линейными структурами, которые соответствуют интактным мышечным волокнам, и в плоскости, параллельной этим мышечным волокнам, имеет

вид «полосатого рисунка». Относительно гипоинтенсивные участки с геометрическим рисунком, соответствующим пучкам интактных мышечных волокон, обнаруживают в пределах поражения с диффузно высокой интенсивностью сигнала, «шашечный узор» отмечают в плоскости, перпендикулярной мышечным волокнам [16]. Распознавание этих МР-паттернов при ГО может быть полезно на ранних стадиях, так как это состояние часто ошибочно принимают за остеомиелит или даже саркому [15, 16].

Ультрасонография (ультразвуковое исследование — УЗИ) зарекомендовала себя как чувствительный метод визуализации повреждений мягких тканей и кальцификатов. Преимущество метода заключается в возможности его применения без необходимости транспортировки пациента, что актуально для лежачих больных [17]. Q. Wang и соавт. предложили использовать УЗИ для мониторинга формирования ГО, так как, в отличие от рентгенографии, УЗИ позволяет визуализировать ГО в различных плоскостях без дополнительной лучевой нагрузки, а также, основываясь на значениях «серой шкалы», количественно оценить структурные изменения ГО в разные фазы его развития [18]. T. Rosteius и соавт., анализируя результаты УЗИ 217 пациентов с НГО, установили, что чувствительность метода составляет 88,9 % для определения патологического процесса в среднем интервале 62,4 дня после травмы спинного или головного мозга [19].

Классификации гетеротопической оссификации тазобедренных суставов

D.E. Garland [20] предложил классификацию НГО в зависимости от локализации оссификатов и их этиологии.

1. НГО в области отводящих мышц бедра. Характерны для пациентов с последствиями позвоночно-спинно-мозговой травмы (ПСМТ) и инсульта головного мозга, а также после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.
2. Переднелатеральные НГО. Отмечаются чаще всего у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ).
3. Переднемедиальные НГО. Чаще выявляют у больных с последствиями ПСМТ.
4. НГО вокруг шейки бедренной кости. Наблюдаются после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.
5. НГО задней поверхности бедра и тазобедренного сустава. Визуализируются на рентгенограммах у больных, перенесших ЧМТ, ПСМТ, а также у пациентов после различных операций на тазобедренном суставе.
6. НГО ниже медиальных отделов тазобедренного сустава. Формируются преимущественно после ЧМТ.

A.F. Mavrogenis и соавт. считают, что классификация НГО тазобедренных суставов, основанная на данных переднезадних рентгенограмм, не позволяет оценить степень анкилоза и определить точную локализацию НГО.

Авторы предложили классификацию НГО, основанную на данных КТ тазобедренных суставов и клинической оценке степени анкилоза. Были выделены передние, задние, переднемедиальные и циркулярные НГО области тазобедренного сустава. Цель этой классификации, по мнению авторов, — оптимизация хирургического доступа для резекции НГО [21]. Однако, по мнению M. Arduini и соавт., классификация A.F. Mavrogenis и соавт. не учитывает особенности вовлечения мышц в процесс формирования НГО. M. Arduini и соавт. при анализе результатов обследования и хирургического лечения 55 больных (73 тазобедренных сустава) выделяют 7 паттернов НГО тазобедренных суставов и обосновывают применение к каждой группе НГО оптимального, по их мнению, хирургического доступа [8]. Как и A.F. Mavrogenis и соавт., M. Arduini различают передний, задний, переднемедиальный и циркулярный паттерны НГО, а также медиальные, латеральные и заднелатеральные паттерны. Так, например, при медиальном паттерне (который отсутствует в классификации A.F. Mavrogenis и соавт.) в процесс НГО вовлекаются только гребенчатая, короткая и большая приводящая мышцы бедра, в этом случае авторы рекомендуют использовать подвздошно-паховый доступ, а при НГО только гребенчатой кости — доступ по Ludloff [8].

За последние 50 лет предложено множество различных классификаций ГО области тазобедренных суставов [8, 21, 22], но наибольшей популярностью в литературе до сих пор пользуется классификация, предложенная A.F. Brooker и соавт. [23] в 1973 г.

Класс 1 — островки кости в мягких тканях вокруг проксимального отдела бедренной кости.

Класс 2 — костные шпоры, берущие начало от костей таза или проксимального отдела бедренной кости, оставляющие не менее 1 см между противоположными поверхностями костей.

Класс 3 — костные шпоры, исходящие из костей таза или проксимального отдела бедренной кости, уменьшающие расстояние между противоположными поверхностями костей менее 1 см.

Класс 4 — анкилоз тазобедренного сустава.

Профилактика и лечение нейрогенной гетеротопической оссификации

В лечении НГО обычно применяют комплексный подход. Удаление НГО — наиболее эффективный метод лечения [2, 3, 9]. В отличие от опухоли, при резекции ГО нет необходимости тотальной резекции патологического образования [9, 14]. В настоящее время считают, что предпочтительнее осуществлять «функциональную» резекцию, которая позволит увеличить амплитуду движений в тазобедренном суставе при минимизации травматизации окружающих тканей. В большинстве случаев тугоподвижность тазобедренного сустава при НГО обусловлена внесуставными причинами. В редких случаях дополнительной

причиной ограничения амплитуды движений в тазобедренном суставе являются дегенеративные изменения суставных поверхностей тазобедренного сустава и/или анкилоз сустава [4, 9, 24].

Показанием к оперативному лечению служит прогрессирующее снижение амплитуды движений в тазобедренном суставе, выраженный болевой синдром, компрессия сосудистых и нервных структур и общее снижение качества жизни [9, 14, 25].

Выраженный болевой синдром, по мнению M.J. Taunton, не может быть единственным показанием к хирургическому лечению, так как его вызывают не только ГО [26]. T.K. Cobb придерживается аналогичного мнения и приводит клинические примеры, когда болевой синдром был не полностью купирован после удаления ГО тазобедренного сустава [27].

По мнению P. Denormandie и соавт., ухудшение качества жизни — важное показание для удаления ГО. У пациентов с НГО вследствие ПСМТ удаление оссификатов, расположенных на передней поверхности бедренной кости и тазобедренного сустава, позволяет больному сидеть и при необходимости проводить самокатетеризацию мочевого пузыря. Благодаря удалению ГО, расположенных на переднемедиальной поверхности бедра, характерных для больных с последствиями повреждения головного мозга, удается устранить сгибательно-приводяще-внутриротационную контрактуру бедра и в большинстве случаев положительно повлиять на походку пациента [14].

Важное условие для хирургического удаления НГО — сохранность когнитивных функций, необходимая для прохождения полного комплекса реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде [2]. T.J. Moore указывает, что плохой функциональный результат в виде снижения амплитуды движений и рецидива НГО отмечался у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями [28].

В настоящее время у ортопедов отсутствует консенсус относительно сроков, в которые НГО должен быть удален. По мнению некоторых авторов, удаление следует отложить на 12–18 мес. — до окончания роста и формирования ГО, так как это способствует минимизации частоты рецидивов [4, 26]. F. Genêt и соавт. считают, что признаки незрелости НГО по данным скинтиграфии не являются противопоказанием к операции, тем более в случае прогрессирующего снижения амплитуды движения в тазобедренном суставе [25]. Более того, слишком длительное ожидание приводит к выраженному остеопорозу и коксартрозу [9, 29]. «Раннее» вмешательство расширяет диапазон реабилитационных мероприятий [20, 25]. Chalidis и соавт. на основании данных метаанализа не выявили значимых корреляций между риском рецидива ГО у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ и сроками хирургического вмешательства после травмы. Прогнозируемая вероятность рецидива через 13, 21 и 30 мес. перед хирургическим вмешательством составила

9, 14 и 19 % соответственно [30]. Хотя на основании этого исследования нельзя сделать окончательных выводов, но полученные данные не подтверждают утверждения о том, что раннее иссечение ГО ассоциировано с высоким риском рецидивов.

Клинические и рентгенологические результаты хирургического иссечения НГО тазобедренного сустава представлены в литературе немногочисленными сериями и в виде единичных случаев, но во всех публикациях отмечается, что хирургическое удаление НГО позволяет устранить или уменьшить объем НГО, увеличить амплитуду движения в тазобедренных суставах и тем самым улучшить качество жизни. G.A. Macheras и соавт. указывают, что после удаления НГО у 26 пациентов (по шкале Брукера III — 3 пациента, по шкале Брукера IV — 23 пациента) наблюдаются статистически значимое увеличение амплитуды движений и улучшение показателей по шкале Харриса [31]. Это коррелирует с данными других публикаций [28, 32, 33]. Однако некоторые авторы сообщают, что при анкилозе тазобедренного сустава амплитуда движений в послеоперационном периоде значимо ниже, чем в тех случаях, когда хирургическое вмешательство проведено до формирования анкилоза сустава [5, 25]. Этот факт может стать дополнительным аргументом в пользу раннего хирургического лечения при НГО.

Удаление НГО сопряжено с высоким риском осложнений, таких как массивная кровопотеря, повреждение крупных артериальных и венозных стволов и нервов, инфицирование, перелом бедренной кости и вертлужной впадины, в связи с чем ГО небольших размеров (без значимых клинических симптомов) не удаляют, такие пациенты находятся под динамическим наблюдением [9, 14, 25].

НГО характеризуется обильной васкуляризацией [34], что обуславливает значимую кровопотерю при его удалении [4, 10]. Интраоперационная кровопотеря в процессе удаления ГО может увеличиваться вследствие разрывов сосудов, находящихся в толще ГО [4, 35]. J.H. Kim и соавт. описали случай двустороннего анкилоза тазобедренных суставов на фоне ГО вследствие ПСМТ. При удалении ГО без предоперационной эмболизации кровопотеря составила около 1500 мл, тогда как при удалении ГО после предоперационной эмболизации на другом тазобедренном суставе кровопотеря оказалась менее 500 мл [35]. N. Papalexis и соавт. представили результаты одноцентрового сравнительного исследования эффективности предоперационной эмболизации НГО тазобедренных суставов. Из 16 пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция НГО тазобедренного сустава, у 8 проведена предоперационная эмболизация артерий, участвующих в кровоснабжении ГО, а у 8 пациентов контрольной группы ее не выполняли. В группе пациентов с предоперационной эмболизацией средняя интраоперационная кровопотеря составила 875 ± 320 мл, что статистически значимо меньше ($p = 0,035$), чем в контрольной группе (1350 ± 120 мл). Отмечалось также статистически значимое ($p = 0,014$)

уменьшение длительности госпитализации в случае более низкой кровопотери. В группе пациентов, которым проводили предоперационную эмболизацию, длительность госпитализации составила $6,4 \pm 1,6$ дня, а в группе пациентов, которым эмболизацию не выполняли, — $11,5 \pm 1,4$ дня. Таким образом, эмболизация перед резекцией ГО может значимо уменьшить интраоперационную кровопотерю и продолжительность госпитализации [36]. Однако в литературе мы не нашли данных, касающихся показаний и противопоказаний для предоперационной эмболизации при любых ГО тазобедренных суставов.

Повреждение седалищного нерва при НГО зарегистрировано в 3,8–5,6 % случаев, так как нерв может быть полностью окружен гетеротопической тканью [31]. По мнению P. Koulouvaris и соавт., интраоперационная стимуляция для идентификации седалищного нерва позволяет избежать или снизить риск его повреждения [37].

Риск интраоперационного перелома шейки бедренной кости у пациентов с ГО области тазобедренного сустава достаточно высок, особенно при анкилозировании тазобедренного сустава. По данным F. Genet и соавт., частота интраоперационных переломов шейки бедренной кости при иссечении ГО составила 13,7 % [24]. Необходимость в проведении одномоментного эндопротезирования сустава может возникнуть в случае перелома шейки бедренной кости на различных этапах операции [14]. В настоящее время, кроме эндопротезирования, описаны и другие варианты решения данной проблемы: резекция проксимального отдела бедренной кости или остеосинтез бедра с использованием интрамедуллярного стержня [14, 31].

По данным различных авторов, частота инфекционных послеоперационных осложнений составляет 9–38 % [9, 38]. По мнению L. Gatin и соавт., у пациентов с последствиями ПСМТ риск инфекционных осложнений после удаления ГО выше, чем у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ [38], что согласуется с данными и других авторов [4, 39]. L. Gatin называет дополнительные факторы риска развития инфекционных осложнений после удаления ГО: возраст младше 30 лет, III класс и выше по шкале ASA (American Society of Anesthesiologists — шкала Американского общества анестезиологов), указывающий на тяжелое соматическое состояние пациента [38]. l'Escalopier и соавт. полагают, что риск развития послеоперационных осложнений повышается у пациентов с пролежнями и воспалительными заболеваниями мочевых путей. Авторы считают, что перед удалением ГО посе́вы мочи должны быть стерильны, особенно у пациентов с последствиями ПСМТ [9].

Частота рецидивов НГО, по данным литературы, очень вариабельна и составляет от 0 до 92 %. Вероятно, такой широкий диапазон обусловлен тем, что авторы публикаций не всегда указывают характер рецидива: симптоматический, при котором пациенты нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве, или выявляемый случайно на рентгенограммах при контрольном обследовании [9].

По мнению большинства авторов, частота рецидивов не зависит от этиологии, возраста, тяжести неврологического дефицита, множественности и объема НГО [25, 29], а также от объема резекции ГО [9, 38]. Однако S.L. Stovner считает, что у пациентов с последствиями ПСМТ риск рецидива ГО выше, чем у пациентов с последствиями ЧМТ [39]. Факторами риска рецидивирования НГО, по мнению N. de l'Escalopier и соавт., выступают послеоперационные гематомы и локальные воспалительные изменения [9].

Для предотвращения рецидива ГО и профилактики его формирования у пациентов с предполагаемым высоким риском рецидива в настоящее время применяют широкий спектр фармакологических и нефармакологических методов лечения [2, 3].

Ранняя реабилитация. В литературе встречаются противоречивые мнения о необходимости ранней физической нагрузки у пациентов с ГО различной этиологии.

Y. Xu отмечают, что на ранней стадии ГО любая механическая стимуляция может активировать плюрипотентную дифференцировку мезенхимных стволовых клеток в мягких тканях. Например, mTORC1 может активировать покоящиеся стволовые клетки и способствовать хондро- и остеогенезу, что приводит к инициации формирования ГО [40]. A.K. Huber и соавт. на экспериментальной мышинной модели показали, что иммобилизация сустава приводила к почти полному ингибированию ГО путем снижения сигналов механотрансдукции, за счет чего не активировалась дальнейшая хондрогенная дифференцировка мезенхимных стволовых клеток [41]. Более того, по мнению некоторых авторов, у активно занимающихся спортом людей существует предрасположенность к образованию ГО [42], так как у них, с одной стороны, выше вероятность травм, а с другой — происходит чрезмерное растяжение мягких тканей, что может стимулировать активацию и последующую дифференцировку стволовых клеток в них [40]. C.M. Crawford при анализе результатов раннего восстановительного лечения пациентов после ожоговой травмы выявил, что у пациентов, которые выполняли активные и пассивные двигательные упражнения, при этом выходя за предел безболезненной амплитуды движений в суставе, вероятность формирования ГО была выше. В дальнейшем у них наблюдалось прогрессирующее снижение амплитуды движения вплоть до формирования анкилоза сустава вследствие образования ГО. Пациенты, в программу восстановительного движения которых входили упражнения, направленные на растягивание мышц до уровня легкого дискомфорта, достигли удовлетворительного восстановления амплитуды движений [43].

O. Daud и соавт. показали, что задержка начала пассивных движений парализованных конечностей у пациентов с последствиями ПСМТ коррелирует с повышенной частотой НГО, в связи с чем ранняя двигательная терапия для предотвращения контрактур суставов — первый и очень важный метод профилактики НГО [44], и это мнение превалирует в медицинских публикациях [3, 29].

Лучевая терапия. Применение лучевой терапии для профилактики ГО в значительной степени основано на предположении, что остеопрогениторные клетки, присутствующие в мягких тканях в начальной фазе формирования гетеротопических оссификатов, обладают высокой митотической активностью и, следовательно, чувствительны к лучевой терапии [45]. В экспериментах *in vitro* доказано ингибирующее влияние лучевой терапии на остеогенную дифференцировку мезенхимных стволовых клеток, что сопровождалось снижением экспрессии RUNX2 [46], подавлением активности костного морфогенетического белка (BMP-2), снижением пролиферации и дифференцировки остеобластов и способствовало их апоптозу [47]. Лучевую терапию при НГО применяют как для профилактики развития ГО, так и как самостоятельный метод лечения [7, 48].

Е. Davis и соавт. при анализе эффективности профилактической лучевой терапии в дозе 7,5 Гр перед резекцией проксимального эпифиза бедренной кости у пациентов с детским церебральным параличом (средний возраст — 15,5 ± 6,1 года, по шкале GMFCS уровень 5 — 22 пациента, уровень 4 — 1 пациент) установили, что за период наблюдения от 0,2 до 17,1 года НГО возникли в 6 из 17 (35 %) случаев при проведении лучевой терапии и в 15 из 18 (83 %) прооперированных тазобедренных суставов у пациентов без лучевой терапии [49].

А.С. Museler и соавт. представили результаты применения лучевой терапии НГО тазобедренных суставов у 244 пациентов после ПСМТ на начальной фазе формирования ГО (по данным УЗИ тазобедренных суставов с последующей верификацией диагноза по МРТ). Прогрессирование роста ГО на фоне одного сеанса (7 Гр) лучевой терапии отмечено только у 13 (5,3 %) пациентов, которые впоследствии прошли один повторный сеанс (7 Гр) лучевой терапии, и лишь 1 из этих 13 больных в дальнейшем нуждался в оперативном вмешательстве в связи с анкилозом тазобедренного сустава [50]. Однако весьма широкий диапазон катamnестического наблюдения (14–505 дней) не позволяет судить об отсутствии рецидивов у пациентов с коротким сроком катamnеза [51].

Лучевая терапия с суммарной дозой 20 Гр, по данным С.Н. Lee и соавт., приводит к регрессу болевого синдрома у пациентов с НГО тазобедренного сустава, а также нормализации активности щелочной фосфатазы. Однако авторы представили данные лечения всего 3 пациентов с НГО вследствие различного поражения головного мозга, и при этом срок катamnеза составлял только 6 мес. [52].

Для профилактики рецидивирования гетеротопических оссификатов не нейрогенной этиологии комбинированное лечение (хирургическое вмешательство и лучевая терапия) приводит к значимо лучшим результатам, чем просто удаление ГО [53, 54].

При сравнении результатов комбинированного лечения ГО в области тазобедренных суставов нейрогенной, не нейрогенной и смешанной этиологии Т. Ebinger и соавт.

отметили сходную частоту рецидивов в группах в течение 5 лет амбулаторного наблюдения [55].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о большей эффективности лучевой терапии как метода профилактики рецидивов в случае применения до операции или после операции у пациентов с ГО различной этиологии [48, 56]. Более того, Т. Нопге и соавт. на основании ретроспективного анализа данных 95 пациентов с НГО у пациентов после ПСМТ и ЧМТ сделали выводы, что проведение профилактической лучевой терапии перед хирургическим удалением НГО области тазобедренного сустава ассоциировано с высоким риском послеоперационного сепсиса и при этом не снижает частоту рецидива НГО [57], что совпадает с данными С. Cipriano и соавт. [58].

Отдаленные последствия лучевой терапии при НГО изучены недостаточно, но результаты крупных рандомизированных исследований указывают на отсутствие онкологического риска [48, 56]. Тем не менее Mourad и соавт. описали развитие недифференцированной саркомы бедренной кости после лучевой терапии по поводу рецидива ГО тазобедренного сустава травматической этиологии через 16 мес. после второго курса [59]. М.К. Farris и соавт. также сообщили об остеосаркоме костей таза, диагностированной через 11 лет после одного сеанса лучевой терапии травматического ГО тазобедренного сустава [60].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Один из предполагаемых механизмов формирования ГО — избыточная продукция простагландинов, участвующих в регулировании дифференцировки мезенхимных клеток в остеобласты и косвенно влияющих на экспрессию костных морфогенных белков. НПВС, ингибируя циклооксигеназу, снижают синтез простагландинов, простаглицлина и тромбоксана, тем самым могут препятствовать оссификации [61].

В 2001 г. К. Vanovas и соавт. опубликовали результаты рандомизированного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 33 пациентов, в котором изучали эффективность индометацина в дозе 75 мг при ежедневном применении в течение 3 нед. после ПСМТ для профилактики НГО. Было выявлено значительное снижение частоты возникновения НГО в группе индометацина по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) [62]. В 2004 г. К. Vanovas опубликовал результаты еще одного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 76 пациентов, в котором изучал действие рофекоксиба — селективного ингибитора циклооксигеназы-2. Результаты этого исследования показали, что в группе рофекоксиба по сравнению с плацебо статистически значимо снизилась частота формирования НГО [63]. Данные систематического обзора С.У. Schincariol и соавт. указывают, что использование НПВС в ранние сроки после ПСМТ эффективно для предотвращения формирования ГО [51]. Это коррелирует с данными Е.С. Zakrasek и соавт., которые указывают

на значительно меньшую вероятность развития ГО у пациентов с последствиями ПСМТ, получавших НПВС в течение 15 дней и более в первые 60 дней после ПСМТ по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения [64]. Результаты систематического обзора и метаанализа Y.U. Yolcu и соавт. дополняют общее положительное впечатление в отношении эффективности НПВС в профилактике НГО. Хотя авторы не нашли достаточных доказательств, свидетельствующих о статистически значимом преимуществе известных профилактических препаратов в предотвращении НГО по сравнению с плацебо, при анализе данных использования НПВС была выявлена значительно более низкая частота возникновения НГО на фоне приема НПВС по сравнению с приемом плацебо [65].

По мнению J. Dartnell и соавт., НПВС не эффективны для профилактики формирования НГО у пациентов группы высокого риска — подростков с детским церебральным параличом после резекции проксимального отдела бедренной кости. Как в группе, состоявшей из 21 пациента, которые принимали индометацин в дозе 0,5 мг/кг в течение 10 дней после операции при сроке катamnестического наблюдения 4,5 года, у 5 пациентов выявлены симптоматические ГО, так и в группе, состоящей из 21 пациента, которые не принимали индометацина при сроке катamnестического наблюдения 4,3 года, у 5 пациентов обнаружены симптоматические ГО. На основании полученных данных авторы считают, что применение индометацина нецелесообразно для профилактики НГО у данной группы больных [66].

Более того, НПВС связаны как со значительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, так и с повышением риска несращения переломов и развития «маршевых» переломов у пациентов. Риск несращения переломов костей повышается при использовании НПВС более 2 нед. в высоких дозах, что ограничивает их применение у пациентов с политравмой [67].

Бисфосфонаты. Бисфосфонаты — антирезорбтивные агенты, индуцирующие апоптоз остеокластов и ингибирующие кальцификацию. По мнению некоторых авторов, бисфосфонаты могут рассматриваться как средство профилактики НГО [68, 69]. В проспективном двойном слепом исследовании S.L. Stover и соавт. обнаружили, что этидроновая кислота (I поколение бисфосфонатов) может оказывать ингибирующее действие на развитие НГО путем подавления минерализации костной ткани. На основании анализа полученных результатов авторы считают, что терапия этидроновой кислотой, начатая в течение 60 дней после травматического повреждения спинного мозга, более эффективна, чем начатая через 60 дней после травмы [68]. Это совпадает с данными G. Spielman и соавт., указывающими на эффективность этидроновой кислоты при профилактике ГО у пациентов после тяжелого травматического повреждения головного мозга [70]. Однако K. Vanovas считает, что при выявлении ГО по данным скинтиграфии даже при отсутствии рентгенографических

признаков этидроновая кислота не дает нужного эффекта [71]. По мнению некоторых авторов, этидроновая кислота не останавливает развития НГО, а только замедляет минерализацию матрикса, и по окончании приема бисфосфонатов минерализация костного матрикса, то есть рост НГО, продолжается [72, 73].

Кроме I поколения, последующие поколения бисфосфонатов воздействуют только на остеокласты и в меньшей степени способны подавлять ГО [40].

Профилактическое применение алендроновой кислоты (II поколение бисфосфонатов) у пациентов с последствиями ПСМТ в раннем периоде, по данным A. Ploumis и соавт., не снижает риска формирования ГО. По мнению авторов, неожиданной стала тенденция к формированию контрактур у пациентов после применения алендроновой кислоты по сравнению с группой плацебо [74].

P. Schuetz и соавт. полагают, что памидроновая кислота (II поколение бисфосфонатов) может быть эффективным средством профилактики рецидива ГО после их резекции. Однако это утверждение основано на результатах лечения 5 больных с последствиями спинальной травмы и сроком наблюдения 5–54 мес. после лечения [75].

Y.U. Yolcu и соавт. на основании данных метаанализа фармакологической профилактики ГО не обнаружили статистически значимых различий при выявлении ГО при приеме бисфосфонатов ($p = 0,58$) [65]. В целом доказательств в отношении рекомендации бисфосфонатов в качестве терапевтического средства для профилактики НГО убедительны [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы диагностики позволяют осуществлять скрининг НГО тазобедренных суставов у пациентов с высоким риском их формирования по данным УЗИ с дальнейшей верификацией диагноза с помощью КТ или МРТ.

Несмотря на отсутствие консенсуса о сроках удаления НГО тазобедренных суставов в настоящее время, хирургическое лечение представляется наиболее эффективным методом, с помощью которого удастся удалить или уменьшить объем НГО, в большинстве случаев купировать болевой синдром, улучшить качество жизни пациентов при существующем риске послеоперационных осложнений и рецидивирования. В современной научной литературе не было найдено убедительных данных об эффективной фармакологической профилактике формирования и рецидивирования НГО у пациентов после ЧМТ, тогда как у пациентов с последствиями ПСМТ применение НПВС приводит к уменьшению рецидивирования НГО. Данные публикаций об эффективности и безопасности лучевой терапии НГО противоречивы. В литературе отсутствует анализ отдаленных результатов лечения НГО тазобедренных суставов с помощью лучевой терапии, поэтому невозможно определить показания и противопоказания к данному

методу лечения у пациентов с НГО. Независимо от общего этиологического фактора (повреждения центральной нервной системы), отмечена различная эффективность нехирургических методов профилактики и лечения у пациентов с НГО вследствие ПСМТ, ЧМТ и детского церебрального паралича. Проведение рандомизированных контролируемых исследований поможет установить эффективность данных методов лечения для профилактики формирования и рецидивирования НГО с учетом характера поражения центральной нервной системы. Перспективным направлением фармакологической профилактики и лечения НГО может быть селективное воздействие на различные звенья патогенеза НГО у пациентов с последствиями повреждения центральной нервной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деев Р.В., Берсенева А.В. Роль стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток в формировании гетеротопических оссификатов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2005. № 1. С. 46–48.
2. Meyers C., Liseicki J., Miller S., et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review // JBMR Plus. 2019. Vol. 3. No. 4. DOI: 10.1002/jbm4.10172
3. 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
4. Garland D.E., Orwin J.F. Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries // Clin. Orthop. Relat. Res. 1989. No. 242. P. 169–176. DOI: 10.1097/00003086-198905000-00016
5. Ippolito E., Formisano R., Caterini R., et al. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury // Clin. Orthop. Relat. Res. 1999. No. 365. P. 130–138. DOI: 10.1097/00003086-199908000-00018
6. 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
7. Arduini M., Mancini F., Farsetti P., et al. A new classification of peri-articular heterotopic ossification of the hip associated with neurological injury: 3D CT scan assessment and intra-operative findings // Bone Joint J. 2015. Vol. 97-B. No. 7. P. 899–904. DOI: 10.1302/0301-620X.97B7.35031
8. de l'Escalopier N., Denormandie P., Gatin L., et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip, lessons learned after 377 procedures // Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2018. Vol. 61. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.05.385
9. Zielinski E., Chiang B.J.L., Satpathy J. The role of preoperative vascular imaging and embolisation for the surgical resection of bilateral hip heterotopic ossification // BMJ Case Rep. 2019. Vol. 12. No. 8. DOI: 10.1136/bcr-2019-230964
10. Cholok D., Chung M.T., Ranganathan K., et al. Heterotopic ossification and the elucidation of pathologic differentiation // Bone. 2018. Vol. 109. P. 12–21. DOI: 10.1016/j.bone.2017.09.019
11. Svircev J.N., Wallbom A.S. False-negative triple-phase bone scans in spinal cord injury to detect clinically suspect heterotopic ossification: a case series // J. Spinal Cord Med. 2008. Vol. 31. P. 194–196. DOI: 10.1080/10790268.2008.11760711

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. В.А. Новиков — дизайн исследования, окончательное редактирование и написание текста статьи; А.М. Ходоровская — написание текста статьи, поиск и анализ литературных источников; В.В. Умнов — этапное редактирование; Д.В. Умнов, Е.В. Мельченко — поиск и анализ литературных источников.

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

12. 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
13. Denormandie P., de l'Escalopier N., Gatin L., et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip // Orthop. Traumatol. Surg. 2018. Vol. 104. No. 15. P. S121–S127. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.04.015
14. 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
15. Wang H., Nie P., Li Y., et al. MRI findings of early myositis ossificans without calcification or ossification // Biomed Res. Int. 2018. Vol. 2018. DOI: 10.1155/2018/4186324
16. Stefanidis K., Brindley P., Ramnarine R., et al. Bedside ultrasound to facilitate early diagnosis and ease of follow-up in neurogenic heterotopic ossification: a pilot study from the intensive care unit // J. Head Trauma Rehabil. 2017. Vol. 32. No. 6. P. E54–E58. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000293
17. Wang Q., Zhang P., Li P., et al. Ultrasonography monitoring of trauma-induced heterotopic ossification: guidance for rehabilitation procedures // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. P. 771. DOI: 10.3389/fneur.2018.00771
18. Rosteius T., Suero E.M., Grasmucke D., et al. The sensitivity of ultrasound screening examination in detecting heterotopic ossification following spinal cord injury // Spinal Cord. 2017. Vol. 55. No. 1. P. 71–73. DOI: 10.1038/sc.2016.93
19. Garland D.E. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification // Clin. Orthop. Relat. Res. 1991. No. 263. P. 13–29. DOI: 10.1097/00003086-199102000-00003
20. Mavrogenis A.F., Guerra G., Staals E.L., et al. A classification method for neurogenic heterotopic ossification of the hip // J. Orthop. Traumatol. 2012. Vol. 13. No. 2. P. 69–78. DOI: 10.1007/s10195-012-0193-z
21. Della Valle A.G., Ruzo P.S., Pavone V., et al. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a critical analysis of the Brooker classification and proposal of a simplified rating system // J. Arthroplasty. 2002. Vol. 17. No. 7. P. 870–875. DOI: 10.1054/arth.2002.34819
22. Brooker A.F., Bowerman J.W., Robinson R.A., et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification // J. Bone Joint Surg. Am. 1973. Vol. 55. No. 8. P. 1629–1632.

- 23.** Genet F, Marmorat J.L., Lautridou C., et al. Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009. Vol. 91. No. 11. P. 1493–1498. DOI: 10.1302/0301-620X.91B11.22305
- 24.** 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
- 25.** Taunton M.J. Heterotopic ossification // *Complications after primary total hip arthroplasty: a comprehensive clinical guide.* Ed. by M.P. Abdel, C.J. Della Valle. Springer Cham, 2017. P. 213–224.
- 26.** Cobb T.K., Berry D.J., Wallrichs S.L., et al. Functional outcome of excision of heterotopic ossification after total hip arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999. No. 361. P. 131–139. DOI: 10.1097/00003086-199904000-00018
- 27.** Moore T.J. Functional outcome following surgical excision of heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury // *J. Orthop. Trauma.* 1993. Vol. 7. No. 1. P. 11–14. DOI: 10.1097/00005131-199302000-00003
- 28.** Almangour W, Schnitzler A, Salga M., et al. Recurrence of heterotopic ossification after removal in patients with traumatic brain injury: a systematic review // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 59. No. 4. P. 263–269. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.03.009
- 29.** Chalidis B, Stengel D., Giannoudis P.V. Early excision and late excision of heterotopic ossification after traumatic brain injury are equivalent: a systematic review of the literature // *J. Neurotrauma.* 2007. Vol. 24. No. 11. P. 1675–1686. DOI: 10.1089/neu.2007.0342
- 30.** Macheras G.A., Lepetsos P., Leonidou A., et al. Results from the surgical resection of severe heterotopic ossification of the hip: a case series of 26 patients // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2017. Vol. 27. No. 8. P. 1097–1102. DOI: 10.1007/s00590-017-1980-2
- 31.** Behery O.A., Dai A.Z., McLaurin T.M. Posttraumatic heterotopic ossification of the hip // *J. Orthop. Trauma* 2018. Vol. 32. No. 1. P. S18–S19. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001197
- 32.** Meiners T, Abel R, Bohm V, et al. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients // *Spinal Cord.* 1997. Vol. 35. No. 7. P. 443–445. DOI: 10.1038/sj.sc.3100415
- 33.** Dilling C.F, Wada A.M., Lazard Z.W., et al. Vessel formation is induced prior to the appearance of cartilage in BMP-2-mediated heterotopic ossification // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. No. 5. P. 1147–1156. DOI: 10.1359/jbmr.091031
- 34.** Kim J.H., Park C., Son S.M., et al. Preoperative arterial embolization of heterotopic ossification around the hip joint // *Yeungnam Univ. J. Med.* 2018. Vol. 35. No. 1. P. 130–134. DOI: 10.12701/yujm.2018.35.1.130
- 35.** Papalexis N, Peta G, Errani C., et al. Preoperative arterial embolization for heterotopic ossification of the hip // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2023. Vol. 34. No. 4. P. 608–612. DOI: 10.1016/j.jvir.2022.11.030
- 36.** Koulouvaris P, Tsailas P, Tsiavos K., et al. Clinical observations on surgical details of resection of heterotopic ossification at the hip in traumatic brain-injured adult // *J. Surg. Orthop. Adv.* 2010. Vol. 19. No. 3. P. 177–180.
- 37.** Gatin L, Genêt F, Dinh A., et al. Postoperative infections after excision of neurogenic heterotopic ossifications at the hip: risk factors and causative organisms // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2017. Vol. 103. No. 3. P. 357–361. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.02.001
- 38.** Stover S.L., Niemann K.M., Tulloss J.R. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991. No. 263. P. 71–77.
- 39.** Xu Y, Huang M, He W. Heterotopic ossification: clinical features, basic researches, and mechanical stimulations // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. DOI: 10.3389/fcell.2022.770931
- 40.** Huber A.K., Patel N., Pagani C.A., et al. Immobilization after injury alters extracellular matrix and stem cell fate // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130. No. 10. P. 5444–5460. DOI: 10.1172/JCI136142
- 41.** Jones N.A., Bentley B.C., Wahl L. Nonsurgical management of heterotopic ossification in a runner // *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 2019. Vol. 49. No. 9. P. 676. DOI: 10.2519/jospt.2019.8491
- 42.** Crawford C.M., Varghese G., Mani M.M., et al. Heterotopic ossification: are range of motion exercises contraindicated? // *J. Burn Care Rehabil.* 1986. Vol. 7. No. 4. P. 323–327. DOI: 10.1097/00004630-198607000-00005
- 43.** Daud O., Sett P., Burr R.G., et al. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients // *Disabil. Rehabil.* 1993. Vol. 15. No. 3. P. 114–118. DOI: 10.3109/09638289309166001
- 44.** Craven P.L., Urist M.R. Osteogenesis by radioisotope labelled cell populations in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1971. Vol. 76. P. 231–243. DOI: 10.1097/00003086-197105000-00030
- 45.** Wang Y, Zhu G, Wang J., et al. Irradiation alters the differentiation potential of bone marrow mesenchymal stem cells // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol. 13. No. 1. P. 213–223. DOI: 10.3892/mmr.2015.4539
- 46.** Pohl F, Hassel S, Nohe A., et al. Radiation-induced suppression of the Bmp2 signal transduction pathway in the pluripotent mesenchymal cell line C2C12: an *in vitro* model for prevention of heterotopic ossification by radiotherapy // *Radiat Res.* 2003. Vol. 159. No. 3. P. 345–350. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0345:risotb]2.0.co;2
- 47.** Georhakopoulos I., Kouloulis V., Kougiountzopoulou A., et al. Radiation therapy for the prevention of heterotopic ossification: efficacy and toxicity of single fraction radiotherapy // *Orthop. Rev.* 2020. Vol. 12. No. 2. P. 8577. DOI: 10.4081/or.2020.8577
- 48.** Davis E, Williams K, Matheney T.H., et al. Radiation prophylaxis for hip salvage surgery in cerebral palsy: can we reduce the incidence of heterotopic ossification? // *J. Pediatr. Orthop.* 2019. Vol. 39. No. 5. P. e386–e391. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001314
- 49.** Museler A.C., Grasmucke D., Jansen O., et al. Inhospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury—an analysis of 444 cases // *Spinal Cord.* 2016. Vol. 55. No. 3. P. 244–246. DOI: 10.1038/sc.2016.112
- 50.** Schincariol C.Y.N., Echauri E.M.I., Silvestre O.F., et al. Heterotopic ossification after spinal cord injury: prevention and treatment – a systematic review // *Acta Ortop. Bras.* 2023. Vol. 31. No. 3. P. 1–5. DOI: 10.1590/1413-785220233103e267451
- 51.** Lee C.H., Shim S.J., Kim H.J., et al. Effects of radiation therapy on established neurogenic heterotopic ossification // *Ann. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 40. P. 1135–1139. DOI: 10.5535/arm.2016.40.6.1135
- 52.** Hu Z.H., Chen W, Sun J.N., et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails // *Med. Dosim.* 2021. Vol. 46. No. 1. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.meddos.2020.07.010
- 53.** Milakovic M, Popovic M, Raman S., et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 116. No. 1. P. 4–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.022

54. 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

55. Padgett D.E., Holley K.G., Cummings M. The efficacy of 500 centigray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study // *J. Arthroplasty*. 2003. Vol. 18. No. 6. P. 677–686. DOI: 10.1016/s0883-5403(03)00265-1

56. Honore T., Salga M., Grelier A., et al. Effectiveness of radiotherapy to prevent recurrence of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury and traumatic head injury: a retrospective case-controlled study // *J. Rehabil. Med*. 2020. Vol. 52. No. 5. P. 1–6. DOI: 10.2340/16501977-2692

57. Cipriano C., Pill S.G., Rosenstock J., et al. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification // *Orthopedics*. 2009. Vol. 32. No. 9. DOI: 10.3928/01477447-20090728-33

58. Mourad W.F., Packianathan S., Shourbaji R.A., et al. Radiation-induced sarcoma following radiation prophylaxis of heterotopic ossification // *Pract. Radiat. Oncol*. 2012. Vol. 2. No. 2. P. 151–154. DOI: 10.1016/j.pro.2011.06.005

59. Farris M.K., Chowdhry V.K., Lemke S., et al. Osteosarcoma following single fraction radiation prophylaxis for heterotopic ossification // *Radiat. Oncol*. 2012. Vol. 7. No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1186/1748-717X-7-140

60. Liu H., Zhao J.G., Li Y., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019. Vol. 2019. No. 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012861.pub2

61. 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. No. 7. P. 370–374. DOI: 10.1038/sj.sc.3101166

62. Banovac K., Williams J.M., Patrick L.D., et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib) // *Spinal Cord*. 2004. Vol. 42. No. 12. P. 707–710. DOI: 10.1038/sj.sc.3101628

63. Zakrasek E.C., Yurkiewicz S.M., Dirlikov B., et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs to prevent heterotopic ossification after spinal cord injury: a retrospective chart review // *Spinal Cord*. 2019. Vol. 57. No. 3. P. 214–220. DOI: 10.1038/s41393-018-0199-3

64. Yolcu Y.U., Wahood W., Goyal A., et al. Pharmacologic prophylaxis for heterotopic ossification following spinal cord injury: a systematic

review and meta-analysis // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020. Vol. 193. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105737

65. Dartnell J.H., Paterson J.M., Magill N., et al. Proximal femoral resection for the painful dislocated hip in cerebral palsy // *J. Pediatric Orthop*. 2014. Vol. 34. No. 3. P. 295–299. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000146

66. Borgeat A., Ofner C., Saporito A., et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: a qualitative, systematic review // *J. Clin. Anesth*. 2018. Vol. 49. P. 92–100. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.020

67. Stover S.L., Hahn H.R., Miller J.M. Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report) // *Spinal Cord*. 1976. Vol. 14. No. 2. P. 146–156. DOI: 10.1038/sc.1976.25

68. Teasell R.W., Mehta S., Aubut J.L., et al. A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2010. Vol. 48. P. 512–521. DOI: 10.1038/sc.2009.175

69. Spielman G., Gennarelli T.A., Rogers C.R. Disodium etidronate: its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1983. Vol. 64. No. 11. P. 539–542.

70. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury // *J. Spinal Cord Med*. 2000. Vol. 23. No. 1. P. 40–44. DOI: 10.1080/10790268.2000.11753507

71. Shafer D.M., Bay C., Caruso D.M., et al. The use of etidronate disodium in the prevention of heterotopic ossification in burn patients // *Burns*. 2008. Vol. 34. No. 3. P. 355–360. DOI: 10.1016/j.burns.2007.04.006

72. Thomas B.J., Amstutz H.C. Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty // *J. Bone Jt. Surg. Am*. 1985. Vol. 67. No. 3. P. 400–403. DOI: 10.2106/00004623-198567030-00008

73. Ploumis A., Donovan J.M., Olurinde M.O., et al. Association between alendronate, serum alkaline phosphatase level, and heterotopic ossification in individuals with spinal cord injury // *J. Spinal Cord Med*. 2014. Vol. 38. No. 2. P. 193–198. DOI: 10.1179/2045772314Y.0000000213

74. Schuetz P., Mueller B., Christ-Crain M., et al. Amino-biphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases // *Spinal Cord*. 2005. Vol. 43. No. 10. P. 604–610. DOI: 10.1038/sj.sc.3101761

REFERENCES

1. Deev RV, Bersenev AV. Rol' stvolovykh stromal'nykh (mezenkhimal'nykh) kletok v formirovaniy geterotopicheskikh ossifikatov. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2005;(1):46–48. (In Russ.)

2. Meyers C, Liseiecki J, Miller S, et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review. *JBM R Plus*. 2019;3(4). DOI: 10.1002/jbm4.10172

3. 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

4. Garland DE, Orwin JF. Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;(242):169–176. DOI: 10.1097/00003086-198905000-00016

5. Ippolito E, Formisano R, Caterini R, et al. Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;(365):130–138. DOI: 10.1097/00003086-199908000-00018

6. 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

7. Arduini M, Mancini F, Farsetti P, Piperno A, Ippolito E. A new classification of peri-articular heterotopic ossification of the hip associated with neurological injury: 3D CT scan assessment and intra-operative findings. *Bone Joint J*. 2015;97-B(7):899–904. DOI: 10.1302/0301-620X.97B735031

8. de l'Escalopier N, Denormandie P, Gatin L, et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip, lessons learned after 377 procedures. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018;61. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.05.385

9. Zielinski E, Chiang BJL, Satpathy J. The role of preoperative vascular imaging and embolisation for the surgical resection

- of bilateral hip heterotopic ossification. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8). DOI: 10.1136/bcr-2019-230964.
10. Cholok D, Chung MT, Ranganathan K, et al. Heterotopic ossification and the elucidation of pathologic differentiation. *Bone.* 2018;109:12–21. DOI: 10.1016/j.bone.2017.09.019
11. Svircev JN, Wallbom AS. False-negative triple-phase bone scans in spinal cord injury to detect clinically suspect heterotopic ossification: a case series. *J Spinal Cord Med.* 2008;31(2):194–196. DOI: 10.1080/10790268.2008.11760711
12. van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002;40(7):313–326. DOI: 10.1038/sj.sc.3101309
13. Denormandie P, de l'Escalopier N, Gatin L, et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(1S):S121–S127. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.04.015
14. Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review. *Radiol Oncol.* 2019;53(3):275–284. DOI: 10.2478/raon-2019-0039
15. Wang H, Nie P, Li Y, et al. MRI findings of early myositis ossificans without calcification or ossification. *Biomed Res Int.* 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/4186324
16. Stefanidis K, Brindley P, Ramnarine R, et al. Bedside ultrasound to facilitate early diagnosis and ease of follow-up in neurogenic heterotopic ossification: a pilot study from the intensive care unit. *J Head Trauma Rehabil.* 2017;32(6):E54–E58. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000293
17. Wang Q, Zhang P, Li P, et al. Ultrasonography monitoring of trauma-induced heterotopic ossification: guidance for rehabilitation procedures. *Front Neurol.* 2018;9:771. DOI: 10.3389/fneur.2018.00771
18. Rosteijs T, Suero EM, Grasmücke D, et al. The sensitivity of ultrasound screening examination in detecting heterotopic ossification following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2017;55(1):71–73. DOI: 10.1038/sc.2016.93.
19. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(263):13–29. DOI: 10.1097/00003086-199102000-00003
20. Mavrogenis AF, Guerra G, Staals EL, et al. A classification method for neurogenic heterotopic ossification of the hip. *J Orthop Traumatol.* 2012;13(2):69–78. DOI: 10.1007/s10195-012-0193-z
21. Della Valle AG, Ruzo PS, Pavone V, et al. Heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a critical analysis of the Brooker classification and proposal of a simplified rating system. *J Arthroplasty.* 2002;17(7):870–875. DOI: 10.1054/arth.2002.34819
22. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, et al. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am.* 1973;55(8):1629–1632.
23. Genet F, Marmorat JL, Lautridou C, et al. Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(11):1493–1498. DOI: 10.1302/0301-620X.91B11.22305
24. 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
25. Taunton MJ. Heterotopic Ossification. In: *Complications after primary total hip arthroplasty: a comprehensive clinical guide.* Ed. by M.P. Abdel, C.J. Della Valle. Springer Cham; 2017. P. 213–224.
26. Cobb TK, Berry DJ, Wallrichs SL, et al. Functional outcome of excision of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(361):131–139. DOI: 10.1097/00003086-199904000-00018
27. Moore TJ. Functional outcome following surgical excision of heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *J Orthop Trauma.* 1993;7(1):11–14. DOI: 10.1097/00005131-199302000-00003
28. Almangour W, Schnitzler A, Salga M, et al. Recurrence of heterotopic ossification after removal in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(4):263–269. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.03.009
29. Chalidis B, Stengel D, Giannoudis PV. Early excision and late excision of heterotopic ossification after traumatic brain injury are equivalent: a systematic review of the literature. *J Neurotrauma.* 2007;24(11):1675–1686. DOI: 10.1089/neu.2007.0342
30. Macheras GA, Lepetsos P, Leonidou A, et al. Results from the surgical resection of severe heterotopic ossification of the hip: a case series of 26 patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(8):1097–1102. DOI: 10.1007/s00590-017-1980-2
31. Behery OA, Dai AZ, McLaurin TM. Posttraumatic heterotopic ossification of the hip. *J Orthop Trauma.* 2018;32(1):S18–S19. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001197
32. Meiners T, Abel R, Böhm V, et al. Resection of heterotopic ossification of the hip in spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 1997;35(7):443–445. DOI: 10.1038/sj.sc.3100415
33. Dilling CF, Wada AM, Lazard ZW, et al. Vessel formation is induced prior to the appearance of cartilage in BMP-2-mediated heterotopic ossification. *J Bone Miner Res.* 2010;25(5):1147–1156. DOI: 10.1359/jbmr.091031
34. Kim JH, Park C, Son SM, et al. Preoperative arterial embolization of heterotopic ossification around the hip joint. *Yeungnam Univ J Med.* 2018;35(1):130–134. DOI: 10.12701/yujm.2018.35.1.130
35. Papalexis N, Peta G, Errani C, et al. Preoperative arterial embolization for heterotopic ossification of the hip. *J Vasc Interv Radiol.* 2023;34(4):608–612. DOI: 10.1016/j.jvir.2022.11.030
36. Koulouvaris P, Tsailas P, Tsiavos K, et al. Clinical observations on surgical details of resection of heterotopic ossification at the hip in traumatic brain-injured adult. *J Surg Orthop Adv.* 2010;19(3):177–180.
37. Gatin L, Genêt F, Dinh A, et al. Postoperative infections after excision of neurogenic heterotopic ossifications at the hip: Risk factors and causative organisms. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(3):357–361. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.02.001
38. Stover SL, Niemann KM, Tulloss JR. Experience with surgical resection of heterotopic bone in spinal cord injury patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(263):71–77.
39. 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
40. Huber AK, Patel N, Pagani CA, et al. Immobilization after injury alters extracellular matrix and stem cell fate. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5444–5460. DOI: 10.1172/JCI136142
41. Jones NA, Bentley BC, Wahl L. Nonsurgical management of heterotopic ossification in a runner. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019;49(9):676. DOI: 10.2519/jospt.2019.8491
42. Crawford CM, Varghese G, Mani MM, et al. Heterotopic ossification: are range of motion exercises contraindicated? *J Burn Care Rehabil.* 1986;7(4):323–327. DOI: 10.1097/00004630-198607000-00005
43. Daud O, Sett P, Burr RG, et al. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients. *Disabil Rehabil.* 1993;15(3):114–118. DOI: 10.3109/09638289309166001

44. Craven PL, Urist MR. Osteogenesis by radioisotope labelled cell populations in implants of bone matrix under the influence of ionizing radiation. *Clin Orthop Relat Res.* 1971;76:231–243. DOI: 10.1097/00003086-197105000-00030
45. Wang Y, Zhu G, Wang J, et al. Irradiation alters the differentiation potential of bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2016;13(1):213–223. DOI: 10.3892/mmr.2015.4539
46. Pohl F, Hassel S, Nohe A, et al. Radiation-induced suppression of the Bmp2 signal transduction pathway in the pluripotent mesenchymal cell line C2C12: an *in vitro* model for prevention of heterotopic ossification by radiotherapy. *Radiat Res.* 2003;159(3):345–350. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0345:risotb]2.0.co;2
47. Georhakopoulos I, Kouloulas V, Kougiountzopoulou A, et al. Radiation therapy for the prevention of heterotopic ossification: efficacy and toxicity of single fraction radiotherapy. *Orthop Rev (Pavia).* 2020;12(2). DOI: 10.4081/or.2020.8577
48. Davis E, Williams K, Matheney TH, et al. Radiation prophylaxis for hip salvage surgery in cerebral palsy: can we reduce the incidence of heterotopic ossification? *J Pediatr Orthop.* 2019;39(5):e386–e391. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001314
49. Müseler AC, Grasmücke D, Jansen O, et al. In-hospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury—an analysis of 444 cases. *Spinal Cord.* 2017;55(3):244–246. DOI: 10.1038/sc.2016.112
50. Schincariol CYN, Echaury EMI, Silvestre OF, et al. Heterotopic ossification after spinal cord injury: prevention and treatment – a systematic review. *Acta Ortop Bras.* 2023;31(3). DOI: 10.1590/1413-785220233103e267451
51. Lee CH, Shim SJ, Kim HJ, et al. Effects of radiation therapy on established neurogenic heterotopic ossification. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(6):1135–1139. DOI: 10.5535/arm.2016.40.6.1135
52. Hu ZH, Chen W, Sun JN, et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Dosim.* 2021;46(1):65–73. DOI: 10.1016/j.meddos.2020.07.010
53. Milakovic M, Popovic M, Raman S, et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):4–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.022
54. 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
55. Padgett DE, Holley KG, Cummings M, et al. The efficacy of 500 CentiGray radiation in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, pilot study. *J Arthroplasty.* 2003;18(6):677–686. DOI: 10.1016/s0883-5403(03)00265-1
56. Honore T, Bonan I, Salga M, et al. Effectiveness of radiotherapy to prevent recurrence of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury and traumatic head injury: a retrospective case-controlled study. *J Rehabil Med.* 2020;52(5). DOI: 10.2340/16501977-2692
57. Cipriano C, Pill SG, Rosenstock J, et al. Radiation therapy for preventing recurrence of neurogenic heterotopic ossification. *Orthopedics.* 2009;32(9). DOI: 10.3928/01477447-20090728-33
58. Mourad WF, Packianathan S, Shourbaji RA, et al. Radiation-induced sarcoma following radiation prophylaxis of heterotopic ossification. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(2):151–154. DOI: 10.1016/j.pro.2011.06.005
59. Farris MK, Chowdhry VK, Lemke S, et al. Osteosarcoma following single fraction radiation prophylaxis for heterotopic ossification. *Radiat Oncol.* 2012;7:140. DOI: 10.1186/1748-717X-7-140
60. Liu H, Zhao JG, Li Y, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(7). DOI: 10.1002/14651858.CD012861.pub2
61. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord.* 2001;39(7):370–374. DOI: 10.1038/sj.sc.3101166
62. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib). *Spinal Cord.* 2004;42(12):707–710. DOI: 10.1038/sj.sc.3101628
63. Zakrasek EC, Yurkiewicz SM, Dirlikov B, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent heterotopic ossification after spinal cord injury: a retrospective chart review. *Spinal Cord.* 2019;57(3):214–220. DOI: 10.1038/s41393-018-0199-3
64. Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, et al. Pharmacologic prophylaxis for heterotopic ossification following spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;193. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105737
65. Dartnell J, Paterson JM, Magill N, Norman-Taylor F. Proximal femoral resection for the painful dislocated hip in cerebral palsy: does indomethacin prevent heterotopic ossification? *J Pediatr Orthop.* 2014;34(3):295–299. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000146
66. Borgeat A, Ofner C, Saporito A, et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: a qualitative, systematic review. *J Clin Anesth.* 2018;49:92–100. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.020
67. Stover SL, Hahn HR, Miller JM 3rd. Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report). *Paraplegia.* 1976;14(2):146–156. DOI: 10.1038/sc.1976.25
68. Teasell RW, Mehta S, Aubut JL, et al.; SCIRE Research Team. A systematic review of the therapeutic interventions for heterotopic ossification after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2010;48(7):512–521. DOI: 10.1038/sc.2009.175
69. Spielman G, Gennarelli TA, Rogers CR. Disodium etidronate: its role in preventing heterotopic ossification in severe head injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1983;64(11):539–542.
70. Banovac K. The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2000;23(1):40–44. DOI: 10.1080/10790268.2000.11753507
71. Shafer DM, Bay C, Caruso DM, et al. The use of etidronate disodium in the prevention of heterotopic ossification in burn patients. *Burns.* 2008;34(3):355–360. DOI: 10.1016/j.burns.2007.04.006
72. Thomas BJ, Amstutz HC. Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67(3):400–403. DOI: 10.2106/00004623-198567030-00008
73. Ploumis A, Donovan JM, Olurinde MO, et al. Association between alendronate, serum alkaline phosphatase level, and heterotopic ossification in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2015;38(2):193–198. DOI: 10.1179/2045772314Y.00000000213
74. Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, et al. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. *Spinal Cord.* 2005;43(10):604–610. DOI: 10.1038/sj.sc.3101761

ОБ АВТОРАХ

Владимир Александрович Новиков, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3754-4090;

eLibrary SPIN: 2773-1027;

e-mail: novikov.turner@gmail.com

* **Алина Михайловна Ходоровская**, научный сотрудник;

адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,

Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;

ORCID: 0000-0002-2772-6747;

eLibrary SPIN: 3348-8038;

e-mail: alinamyh@gmail.com

Валерий Владимирович Умнов, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-5721-8575;

eLibrary SPIN: 6824-5853;

e-mail: umnovvv@gmail.com

Евгений Викторович Мельченко, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1139-5573;

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

AUTHOR INFORMATION

Vladimir A. Novikov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-3754-4090;

eLibrary SPIN: 2773-1027;

e-mail: novikov.turner@gmail.com

* **Alina M. Khodorovskaya**, MD, Research Associate;

address: 64-68 Parkovaya str., Pushkin,

Saint Petersburg, 196603, Russia;

ORCID: 0000-0002-2772-6747;

eLibrary SPIN: 3348-8038;

e-mail: alinamyh@gmail.com

Valery V. Umnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-5721-8575;

eLibrary SPIN: 6824-5853;

e-mail: umnovvv@gmail.com

Evgenii V. Melchenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-1139-5573;

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author