

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

**ПОРУШЕННЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ  
ДОВГИХ КІСТОК ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА  
АСОЦЬЮВАНИХ СТАНАХ**

**Методичні рекомендації**



Вінниця 2013

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА

«Затверджую»  
Начальник відділу медико-  
соціальної експертизи МОЗ  
України С.І. Черняк

**ПОРУШЕННЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ  
ДОВГИХ КІСТОК ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ ТА  
АСОЦІЙОВАНИХ СТАНАХ**

Методичні рекомендації

Вінниця 2013

УДК 616.71-001.59:616.1:616-005.6:612.015.036

**Установа розробник:**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова  
МОЗ України

**Автори:**

д. мед. н., професор В. І. Шевчук,

к. мед. н. Ю. О. Безсмертний

**Рецензент:** д. мед. н., професор В.О. Фіщенко

В методичних рекомендаціях висвітлена роль гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею молекулярно-генетичних (поліморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази C677T MTHFR, синтази оксиду азоту eNOS T786C) і метаболічних (атерогенні дисліпідемії, високий рівень медіаторів запалення, дисбаланс в системі оксиду азоту) порушень у формуванні розладів репаративної регенерації кісток. Детально викладені особливості клінічного перебігу, діагностики та прогнозування порушень репаративного остеогенезу, представлені патогенетично обґрунтовані підходи до оперативного лікування та фармакотерапевтичної корекції в залежності від комбінування генетично-детермінованих та набутих факторів ризику судинних ускладнень у хворих зі сповільненою консолидацією кісток та хибними суглобами.

## Зміст

Вступ.....	4
Гіпергомоцистеїнемія та асоційовані предиктори порушення репаративного остеогенезу.....	6
Особливості клінічного перебігу порушень репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток при гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станах.....	11
Особливості лікування хибних суглобів довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії та асоційованих метаболічних і генетичних порушень.....	21
Література.....	48

## Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної травматології та відновної хірургії, порушення репаративної регенерації кісток залишаються однією з невирішених проблем як в медичному, так і в соціально-економічному аспекті. За даними Американської асоціації ортопедів з 2 мільйонів переломів довгих кісток щорічно близько 100 тис. (5%) завершуються незрошенням [10, 11]. В структурі причин первинної інвалідності внаслідок травм 49,6% приходить на незрошені переломи та хибні суглоби, причому серед осіб з порушеннями репаративної регенерації кісток переважають люди працездатного віку [13]. Лікування порушень кісткової регенерації є складним завданням, оскільки незважаючи на сучасні можливості рішення цієї проблеми, не завжди вдається отримати бажаний результат. Частота незрошень кісток при остеометалосинтезі сягає 11-12% [8, 9, 10], незадовільні віддалені результати лікування реєструються у 2,5% хворих з травмами кісток, а показник стійкої втрати працездатності складає 4,9 на 10 тис. населення [12]. З огляду на прогресуюче зростання тяжкості травм і збільшення частоти множинних пошкоджень кісток, з'ясування інтимних механізмів порушень репаративного остеогенезу і оптимізація методів профілактики та лікування незрошень та хибних суглобів є проблемою, що потребує вирішення.

Репаративний остеогенез – це генетично запрограмований процес, що призводить до повного відновлення будови та функції травмованої кістки [8, 9]. Його ефективність залежить від дії чисельних екзо- та ендогенних чинників, які умовно поділяються на три групи. Фактори першої групи пов'язані з особливостями та інтенсивністю травми, характером пошкодження кістки, м'яких тканин та окістя, особливостями зміщення уламків, супутнім пошкодженням судин, нервів, м'язів та шкіри. Фактори другої групи включають помилки на різних етапах надання травматологічної

допомоги, зокрема відсутність іммобілізації кінцівки, неодноразові закриті репозиції, багаторазові зміни методів лікування та їх невідповідність характеру травматичного пошкодження та ін. До третьої групи факторів відносять чинники, які характеризують стан організму до моменту травми: вік, стать, рівень фізичної активності, гормональні розлади, супутню соматичну патологію (цукровий діабет, облітеруючі захворювання судин, онкологічні захворювання, імунодефіцитні стани) [8, 9, 10, 11].

В останні роки широко обговорюється роль гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) як одного з незалежних факторів порушення метаболізму та дисрегенерації кісткової тканини [6, 7]. ГГЦ викликає порушення репаративного остеогенезу, сповільнене утворення кісткової тканини і формування хибного суглобу. ГГЦ індукує дисрегуляцію процесів консолідації кісток внаслідок зниженням сироваткового рівня трансформуючого фактора росту  $\beta 1$ , порушення кальцієвого гомеостазу, зростання маркерів резорбції кістки, пригнічення судинної продукції вазодилітаторів ( $H_2S$ ,  $NO$ ), прогресування оксидативних та проатерогенних змін в судинах [2, 3, 15]. Зрощення кісткових уламків при ГГЦ перебігає на фоні поширених некротичних та дистрофічних змін тканин ділянки перелому і відбувається за рахунок фіброзної та хондрійної тканин. Висвітлення ролі ГГЦ та асоційованих метаболічних і молекулярно-генетичних чинників, як незалежних чинників дисрегенерації кісткової тканини, дозволить поглибити розуміння механізмів формування розладів репаративного остеогенезу і оптимізувати лікування хворих з хибними суглобами шляхом раціонального поєднання хірургічних методів з цілеспрямованою корекцією метаболічних, судинних та інших порушень.

## **Гіпергомоцистеїнемія та асоційовані предиктори порушення репаративного остеогенезу**

Гомоцистеїн (ГЦ) – це замінна амінокислота, яка містить сірку у вигляді вільної сульфгідрильної групи. В організм людини ГЦ із їжею не надходить, а з'являється як проміжний метаболіт в процесі перетворення метіоніну (незамінної амінокислоти, яка надходить із їжею) в цистеїн. Основним місцем утворення гомо цистеїну вважається печінка, в значно менших кількостях він також синтезується у лімфоцитах, фібробластах, ендотеліальних клітинах. Менш ніж 0,05% усього синтезованого ГЦ екскретується у незмінному вигляді із сечею, решта – катаболізується в процесі тубулярної реабсорбції у тканині нирок.

Підвищення вмісту ГЦ в плазмі крові є наслідком порушення рівноваги між його продукцією та метаболізмом. Причини виникнення ГГЦ можна поділити на дві групи: вроджені дефекти гомоцистеїнметаболізуючих ферментів (метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін- $\gamma$ -синтетази, цистатіонін- $\gamma$ -ліази) та набуті вади, що виникають внаслідок дефектів харчування (аліментарний дефіцит вітамінів В1, В6, В12 та В9, надлишок метіоніну), вікових порушень, шкідливих звичок (паління, зловживання кавою, алкоголь) та деяких захворювань (діабет, ниркова недостатність), прийом певних лікарських препаратів (метотрексату, ізоніазиду та ін.), а іноді – з неясованих причин.

ГГЦ тривалий час протікає безсимптомно і проявляється раннім розвитком коронарної хвороби серця, тромбозів, інсультів. Підвищення на 5 мкмоль/л рівня ГЦ в крові збільшує ризик коронарної хвороби серця на 60-80%. Ризик тромбозів при ГГЦ зростає в 3-5 разів. Нормальним вважається рівень ГЦ до 10 мкмоль/л, субнормальним – рівень 10-15 мкмоль/л, високим – більше 15 мкмоль/л. Розглядають легку ГГЦ – рівень ГЦ 15-30 мкмоль/л, середню ГГЦ – 31-50 мкмоль/л, тяжку – більше 50 мкмоль/л.

Формування ГГЦ пов'язують з генетичними дефектами ферментів обміну гомоцистеїну, зокрема з поліморфізмом по метилентетрагідрофолат-редуктазі (С677Т МТНFR), та аліментарною недостатністю вітамінів групи В [14]. ГГЦ є досить поширеним метаболічним порушенням і в Україні зустрічається у 10% здорових дорослих та 2% юнаків, а її частота у хворих з судинними ураженнями зростає до 30-50% [14]. Поширеність мутації С677Т МТНFR в Подільському регіоні сягає 40-42%, з них 10% складає генотип 677-ТТ [4].

У 81,7% хворих з неідентифікованими чинниками дисрегенерації кісткової тканини порушення репаративного остеогенезу довгих кісток, які ведуть до формування хибних суглобів, асоціюються з низкою метаболічних порушень, а саме з ГГЦ, атерогенними дисліпідеміями, високими рівнями медіаторів запалення, дисбалансом в системі оксиду азоту. Значимість вказаних метаболічних розладів підтверджується і тим, що поширеність мутацій генів ферменту обміну ГЦ – метилентетрагідрофолатредуктази МТНFR С677Т та промотору гену синтази оксиду азоту eNOS T786С серед хворих з хибними суглобами є істотно вищою, ніж у осіб з консолідованими переломами кісток стегна та гомілки [3]. ГГЦ, атерогенні дисліпідемії, запальний синдром, генотипи МТНFR 677-ТТ та eNOS 786-СС, порушення ендотеліальної функції судин (в тому числі і стегових артерій) превалюють у хворих з авітальними типами хибних суглобів, нейродистрофічним синдромом та рефрактурами [1, 2].

При пошкодженнях довгих кісток за наявності високого рівня ГЦ (вище 15 мкмоль/л) ризик формування хибних суглобів зростає майже в 5 разів (OR=4,92, 95% CI: 2,13-11,4), а при наявності високих рівнів загального холестерину (вище 6,1 ммоль/л) інтерлейкіну-6 (вище 9 нг/л) – більш ніж втричі (табл.1).



Таблиця 1.

**Відносний ризик формування хибних суглобів довгих кісток при метаболічних порушеннях і поліморфізмі генів MTHFR C677T і eNOS T786C**

Фактор ризику	Ризик формування хибного суглобу (p<0,05)	
	OR	95% CI
Гіпергомоцистеїнемія (>15 ммоль/л)	4,92	2,13-11,4
Гіперхолестеринемія (>6,1 ммоль/л)	3,90	1,60-9,47
Високий рівень інтерлейкіну-6 (>9 нг/л)	3,29	1,36-8,01
Генотип MTHFR 677-CT	1,22	0,60-2,44
Генотип MTHFR 677-TT	2,05	0,70-5,98
Генотип eNOS 786-TC	1,21	0,60-2,44
Генотип eNOS 786-CC	2,55	0,77-8,38
677-T MTHFR + 786-C eNOS	2,10	0,85-5,13

**Примітка:** OR відносно консолідованих переломів.

Генетичні чинники також достовірно збільшують ризик формування хибних суглобів, однак менш суттєво, ніж асоційовані з ними метаболічні порушення. При цьому, факторами ризику порушень репаративного остеогенезу слід вважати лише гомозиготне носійство патологічних алелей 677-T MTHFR і 786-C eNOS, а також їх асоціації в гетеро- та гомозиготному варіантах. За наявності гомозиготного варіанта мутації гена MTHFR (генотип 677-TT) ризик порушень репаративного остеогенезу зростає вдвічі, а за наявності гомозиготного варіанта мутації промотора гена eNOS (генотип 786-CC) – в 2,5 рази. Гетерозиготні варіанти мутації практично не збільшують шанси формування хибних суглобів (OR= 1,22 та 1,21), однак при асоціації поліморфізмів «677-T MTHFR+786-C eNOS» в гомо- та гетерозиготному варіантах ризик порушень репарації кісток зростає вдвічі (OR=2,10, 95% CI: 0,85-5,13) (табл.1).

За наявності ГПЦ ризик формування гіпотрофічного чи атрофічного типів хибних суглобів збільшується в 6 разів (OR=6,11, 95% CI: 1,94-19,3), за наявності гіперхолестеринемії та запального синдрому – в 3-5 разів (OR=3,37 та 4,72, відповідно) (табл.2). Одним із вагомих факторів ризику формування

авітальних типів хибних суглобів є рівень ТФР-β1 < 14,0 нг/мл (величина P<sub>5</sub> практично здорових осіб). За цієї умови шанси формування гіпотрофічного або атрофічного типів зростають більш, ніж в 6 разів (OR=6,31, 95% CI: 1,53-26,0). За наявності генотипів 677-ТТ МТНFR чи 786-СС eNOS ризик розвитку дисрепарації кісток по авітальному типу збільшується більш ніж вдвічі.

Порушення репаративного остеогенезу пов'язані з формуванням несприятливого метаболічного, прозапального та судинного патерну, що до певної міри детермінується поліморфізмом генів ферментів обміну ГЦ та оксиду азоту. Цей патогенетичний патерн ґрунтується на формуванні ГГЦ, дисліпідемії та цитокінового дисбалансу, які визначають напрямок порушень репаративного остеогенезу. Так, при асоціації високих рівнів ГЦ, холестерину та інтерлейкіну-6 і низьких рівнів ТФР-β1 та СІСР в сироватці крові слід очікувати формування авітальних типів хибних суглобів. В той же час, при асоціації аберантних рівнів ГЦ, ліпідів та медіаторів запалення з нормальними або високими рівнями ТФР-β1 та СІСР в сироватці крові будуть переважати вітальні типи розладів репаративного остеогенезу.

**Таблиця 2**

**Відносний ризик формування хибних суглобів довгих кісток гіпотрофічного та атрофічного типів при метаболічних порушеннях і поліморфізмі генів МТНFR С677Т та eNOS Т786С**

Фактор ризику	Ризик формування хибного суглобу (p<0,05)	
	OR	95% CI
Гіпергомоцистеїнемія (>15 ммоль/л)	6,11	1,94-19,3
Гіперхолестеринемія (>6,1ммоль/л)	3,37	1,23-9,24
Високий рівень інтерлейкіну-6 (>9 нг/л)	4,72	1,44-15,9
Низький рівень ТФР-β1 (<14 нг/мл)	6,31	1,53-26,0
Генотип МТНFR 677-ТТ	2,47	0,61-10,1
Генотип eNOS 786-СС	2,38	0,58-9,88

Примітка. OR відносно нормопластичного типу.

Порушення ендотеліальної функції судин також є одним із чинників, що визначає високу вірогідність розвитку гіпотрофічних та атрофічних типів хибних суглобів. В цілому, поглиблення метаболічних та судинних порушень асоціюється зі збільшеннями ризику формування рефрактур та остеопорозу, особливо за умов поєднання ГГЦ з низьким рівнем ТФР- $\beta$ 1 в сироватці крові. В той же час, в розвитку нейротрофічного синдрому більше значення відіграють судинні порушення, індуковані ГГЦ, атерогенними дисліпідеміями та персистуючим запальним процесом. Генетичними детермінантами перебігу репаративного остеогенезу по гіпотрофічному та атрофічному типу є гомозиготне носійство мутацій MTHFR C677T або eNOS T786C, а також поєднання обох поліморфізмів (табл.3).

**Таблиця 3**

**Предиктори формування різних клініко-рентгенологічних типів хибних суглобів**

Показник	Клініко-рентгенологічний тип хибного суглобу			
	Нормо-трофічний	Гіпер-трофічний	Гіпо-трофічний	Атрофічний
Гомоцистеїн	N або ↑	N або ↑	↑	↑↑
ТФР- $\beta$ 1	N	↑↑	↓	↓↓
Інтерлейкін-6	N або ↑	↑	↑	↑↑
Остеокальцин	N	N	↓	↓↓
СІСР	N	↑↑	↓	↓↓
Піридинолін	↑	↑	↑↑	↑↑
Холестерин	N або ↑	N або ↑	↑	↑↑
MTHFR C677T	очікується при генотипі CC		очікується при генотипі TT	
eNOS T786C	очікується при генотипі TT		очікується при генотипі CC	

## **Особливості клінічного перебігу порушень репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток при гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станах**

Порушення репаративного остеогенезу довгих кісток у хворих з ГГЦ та асоційованими станами проявляються болем, набряком, відчуттям заніміння, розпирання та втоми, застійними проявами, судомами та порушенням опороздатності кінцівки. Больовий синдром характеризується як тупий, ниючий та холодний і визначається в межах ушкодженого сегменту. У частини хворих він інтенсивний та нелокалізований, має викручуючий характер, розповсюджується вздовж всієї кінцівці, посилюючись в другій половині дня. Інтенсивність больового синдрому за ВАШ визначається в межах 35-65 балів.

Зміни м'яких тканин ушкодженого сегменту характеризуються витонченістю, сухістю шкіри, зниженим її тургором та ділянками гіперпігментації. Ксероз шкіри супроводжується дрібнопластинчастим лущенням, випадінням волосся, зникненням дермографізму та м'язово-волоскового рефлексу. М'язи гіпотрофічні, їх тонус знижений. Гіперпігментація, індурація шкіри та набряк м'яких тканин поєднується з варикозними змінами поверхневих вен (рис. 1).

У хворих з ГГЦ та поліморфізмом генів ферменту обміну ГЦ – МТНFR C677T та промотору гену eNOS T786C простежуються більш глибокі трофічні розлади м'яких тканин як ушкодженого сегменту так і контралатеральної кінцівки. Варикозні зміни венозних судин визначаються вздовж медіальної та задньої поверхонь гомілки, підколінної ямки, нижньої третини стегна і свідчать про ушкодження перфорантних вен та розвиток високого вено-венозного рефлюксу. На фоні варикозної трансформації венозних судин утворюються значні ділянки гіперпігментації та синюшного забарвлення шкіри, пастозність, розвиваються функціональні неврологічні порушення у вигляді дисгідрозів (рис. 2).



а)

б)

Рис. 1. Фото гомілок: а) трофічні розлади тканин при хибному суглобі великогомілкової кістки на фоні ГГЦ; б) варикозна трансформація вен та гіперпігментація шкіри при хибному суглобі великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та генетичних порушень.



Рис. 2. Фото гомілок. Виражені трофічні зміни лівої гомілки при хибному суглобі великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та гомозиготного носійства 677-ТТ МТНFR.

При рентгенологічному обстеженні у 79,2% хворих з ГГЦ та асоційованими порушеннями переважає авітальний тип кісткоутворення. Його проявами є часткове формування або відсутність кісткової мозолі, витончення кортикального шару кістки, облітерація кістковомозкового каналу, загострення та склерозування кінців кісткових уламків (рис. 3, 4, 5). У хворих з вітальними типами хибних суглобів формування кісткової мозолі помірне зі збереженням кортикальним шаром кісткових уламків. В місці незрощення на фоні виразного остеопорозу кісткових уламків, що набуває плямистого чи асиметричного малюнку, діагностують різної величини щільні рентгенконтрастні ділянки – кортикальні аваскулярні некрози. Зона склерозу переважає при авітальному типі кісткоутворення.

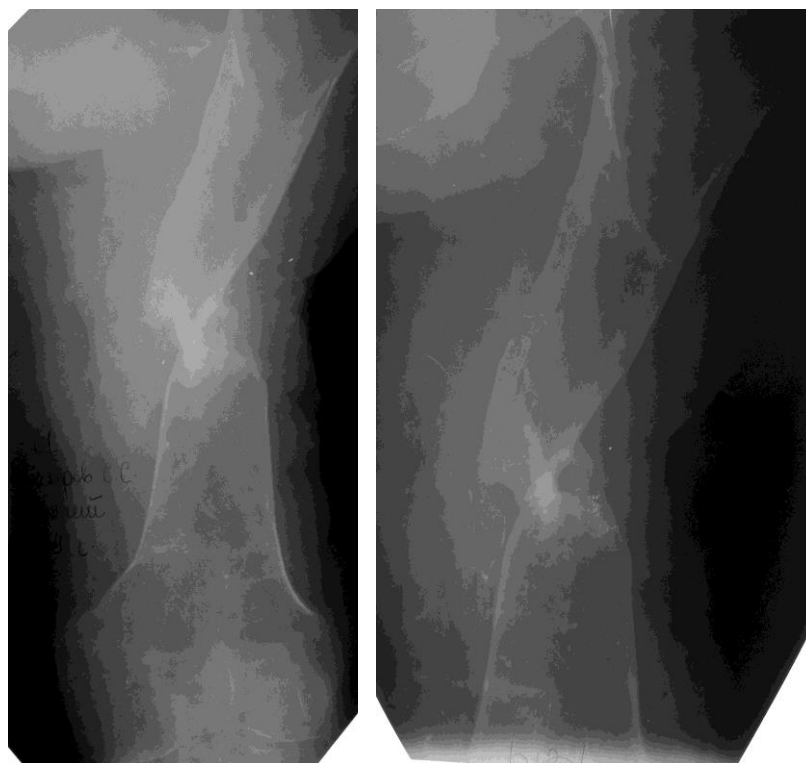


Рис. 3. Фото рентгенограм. Атрофічний хибний суглоб середньої третини стегнової кістки зліва на фоні ГГЦ.



а)

б)

Рис. 4. Фото рентгенограм. Атрофічний хибний суглоб середньої третини великогомілкової кістки зліва: а) на фоні ГГЦ та носійства 677-ТТ МТНFR; б) на фоні ГГЦ та мутації 786-СС eNOS.



Рис. 5. Фото рентгенограм. Атрофічний хибний суглоб-дефект середньої третини великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та комбінованої мутації 677-ТТ МТНFR +786-СС eNOS.

Порушення репаративного остеогенезу довгих кісток на фоні ГГЦ та поліморфізму генів MTHFR C677T або eNOS T786C асоціюється з розвитком аваскулярного некрозу голівки стегнової кістки, нейропатії малогомілкового нерва та нейротрофічного синдрому.

Клінічна картина аваскулярного некрозу голівки стегнової кістки спостерігається у хворих з ГГЦ та гомозиготним носійством 677-ТТ MTHFR. При рентгенологічному та томографічному обстеженнях кульшового суглобу візуалізується картина імпресійного перелому голівки стегнової кістки у вигляді безструктурного малюнку, її сплющення і формування неправильної форми лінійних просвітлень, як результат фрагментації кісткової тканини (рис. 6).



Рис. 6. Фото рентгенограми. Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки справа, хибний суглоб стегнової кістки на рівні середньої третини на фоні ГГЦ та гомозиготного носійства 677-ТТ MTHFR.

Розвиток нейродистрофічного синдрому ушкодженої кінцівки на фоні ГГЦ частіше асоціюється з патологічним генотипом 786-СС eNOS, рідше – з генотипом 677-ТТ MTHFR. Перебіг нейродистрофічного синдрому



характеризується вегетативними, трофічними та чутливими порушеннями у вигляді аллодинії або гіперестезії, м'язовими контрактурами та остеопорозом кісток ушкодженої кінцівки (рис. 7).



Рис. 7. Фото та рентгенограма гомілки. Нейродистрофічний синдром на фоні атрофічного хибного суглобу нижньої третини лівої великогомілкової кістки. ГЦ та гомозиготне носійство 786-CC eNOS.

Ознаки нейропатії малогомілкового нерва реєструють у 2,61% хворих як з порушеннями метаболізму ГЦ так і при його поєднанні з мутацією гена T677C MTHFR. Неврологічна симптоматика розвивається поступово в терміни 4-7 міс. після ушкодження і проявляється занімінням, парестезіями, тупим ниючим болем в проекції інервації малогомілкового нерва, гіпотрофією та слабкістю м'язів передньої і латеральної груп гомілки з порушенням тильної флексії стопи. При електронеуроміографії малогомілкових м'язів спостерігають спонтанну патологічну активність у вигляді фібриляцій та високочастотних хвиль, збільшення дистальної латентності максимальної та мінімальної М-відповіді зі зниженням її амплітуди та тривалості, що свідчить про ознаки нейропатії малогомілкового нерва.

У хворих з ГГЦ та асоційованими станами також відмічають нестабільність металоконструкцій, їх міграцію, остеопоротичні переломи різних локалізацій, тромбооблітеруючі захворювання.

Нестабільність та міграція металоконструкцій виникають на фоні девіталізації та прогресування остеопорозу кісткових уламків і реєструються 26,79% хворих. Компресійні переломи тіл хребців на рівні грудного (Th7, Th11, Th12) та поперекового (L1, L2) відділів хребта, переломи стегнової кістки (на рівні хірургічної шийки, міжвертлюгової та міжвиросткової ділянок) розвиваються на фоні системного остеопорозу і простежуються у 8,49% хворих (рис. 8). Вони виникають при помірному напруженні, підйомі хворого з ліжка, дозованому навантаженні ушкодженої кінцівки. У частини хворих їх розвиток пов'язують з падінням. Як правило, ці падіння відбуваються з висоти власного зросту і розглядаються в якості критерію так званого «низькоенергетичного перелому».



Рис. 8. Фото рентгенограм. Формування міжвиросткового перелому при лікуванні хибного суглобу стегнової кістки зліва на фоні ГГЦ.

Запальні та тромбооблітеруючі ускладнення обумовлені розвитком тромбофлебіту поверхневих вен, тромбозу глибоких вен, ПТФС та ТЕЛА.

При ультразвуковій доплерографії судин нижніх кінцівок у 42,48% хворих з ГГЦ та асоційованими порушеннями діагностують ураження венозних судин у вигляді нерівномірного розширення, зміни розташування з підвищенням ехогенності їх стінок та наявністю тромботичних мас. Порушення лінійного кровообігу розвиваються внаслідок зміни просвіту тромбованих вен, зниження їх ехогенності та розширення венозних колатеральних судин. В місцях реканалізації тромбів визначають неоднорідні за ехогенністю тромботичні маси, які в більшості спостережень діагностують на рівні стегново-підколінного сегменту та м'язово-венозних синусів гомілки.

За результатами внутрішньокісткової рентгенконтрастної флебографії діагностують виражені структурно-функціональні зміни судин венозного русла кістки та параосальних тканин (рис. 9). Контрастування внутрішньокісткових, періостальних та параосальних судин нерівномірне, відстрочене та вибіркоче, візуалізуються об'ємні безконтрастні зони, що свідчить про глибокі порушення венозного кровотоку, тромбування вен та розвиток внутрішньокісткової гіпертензії.

За даними гістоморфологічних досліджень кісткова тканина, м'язи, судини ділянки хибного суглобу стегна та гомілки у всіх хворих з ГГЦ та асоційованими метаболічними і генетичними порушеннями піддаються вираженим дистрофічним та некротичним змінам, що відбуваються на фоні ушкодження судинної стінки та тромбоутворення. З боку м'язів має місце виражена клітинна інфільтрація ендомізію на фоні глибоких дистрофічних, а в деяких полях зору, і некротичних змін м'язових волокон. Відмічається розвиток хронічного продуктивного інтерстиційного міозиту. Поряд з периваскулярним набряком та клітинною інфільтрацією, в просвіті судин має місце агрегація і адгезія еритроцитів та тромбоцитів, формування тромбів з повною оклюзією судин. З боку кісткової тканини спостерігають виражені

дистрофічні та некротичні зміни, рарефікацію, тромбування внутрішньокісткових судин.

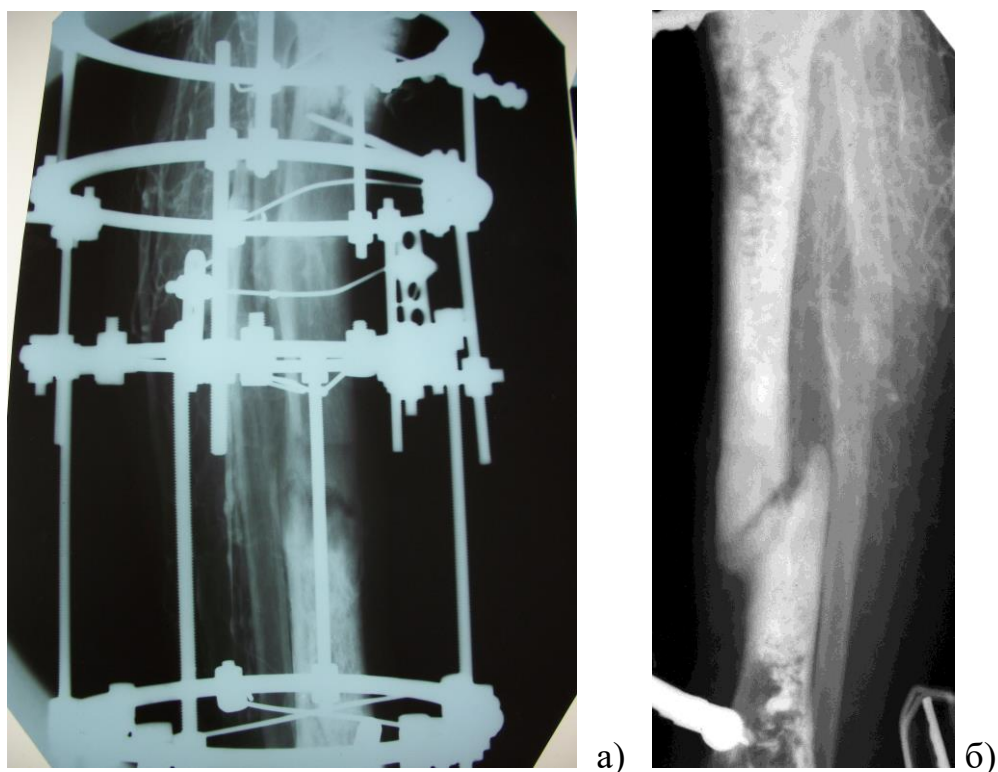


Рис. 9. Фото рентгенограм: а) малоінтенсивне контрастування периостальних та м'якотканиних судин проксимального та дистального фрагментів великогомілкової кістки; б) формування безсудинної зони з дилатацією та звивистістю центрального венозного синусу. Симптом ампутації.

Таким чином, у хворих з ГГЦ та асоційованими порушеннями розлади репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів характеризувались вираженими трофічними змінами м'яких тканин та кістки, що розвивались внаслідок структурно-функціональних змін судин (табл. 4). Особливості перебігу репаративного остеогенезу при ГГЦ та асоційованих станах у порівнянні з хворими з традиційними чинниками дисрегенерації кісткової тканини супроводжуються розвитком запальних та тромбооблітеруючих уражень судин, нейротрофічного синдрому, нейропатією малогомілкового нерва, остеопоротичними переломами різних локалізацій та аваскулярними некрозами голівки стегнової кістки.

Таблиця 4

**Особливості клінічних проявів розладів репаративного остеогенезу довгих кісток у хворих на фоні ГГЦ і асоційованих порушень та традиційних чинників дисрегенерації**

Прояви	Традиційні чинники дисрегенерації	ГГЦ та асоційовані порушення
Больовий синдром	Помірний, локальний, виникає при опорі на кінцівку	Помірно-виражений, постійний, на рівні ушкодженого та сусідніх сегментів
Гіперпігментація	В ділянці хибного суглобу	Визначається як на рівні ушкодженого так і сусіднього сегментів
Трофічні зміни м'яких тканин	Незначні	Виражені
Нейротрофічний синдром	Рідко	Часто
Вегетативні розлади	Незначні	Помірно-виражені
Нейропатія малогомілкового нерва	Не спостерігається	Спостерігається
Тромбооблітеруючі захворювання (тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен, ПТФС)	Рідко	Часто
Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки	Не спостерігається	Часто
Остеопоротичні переломи	Не спостерігаються	Компресійні переломи тіл хребців грудного та поперекового відділів хребта, стегнової кістки
Остеопороз	Асиметричний локальний остеопороз	Симетричний локальний остеопороз, системний остеопороз
Тип хибного суглобу	Переважає гіпертрофічний та нормотрофічний	Переважає гіпотрофічний та атрофічний
Величина зони склерозу	<15 мм	>15 мм
Ділянки остеонекрозу в зоні хибного суглобу	Не визначаються	Визначаються

Зміни кісткової тканини характеризуються локальним та системним остеопорозом, витонченням та значним склерозуванням кінців кісткових уламків (>15 мм), утворенням ділянок некрозу кортикальної кістки в зоні незрощення, пригніченням репаративного потенціалу з формуванням авітальних типів хибних суглобів.

### **Особливості лікування хибних суглобів довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії та асоційованих метаболічних і генетичних порушень**

При хірургічному лікуванні хибних суглобів довгих кісток на фоні ГГЦ та асоційованих станах враховують тип та локалізацію хибного суглобу, стан кінців кісткових уламків, величину зони склерозу та істинного дефекту кістки. Розмір істинного дефекту кісткової тканини визначають за додатком величин анатомічного вкорочення сегменту, міжуламкового діастазу та запланованої резекції кінців кісткових уламків при їх адаптації.

При гіпертрофічному типі хибного суглобу та величині зони склерозу кісткових уламків до 15 мм виконують дистракційно-компресійний остеосинтез (ДКО), який поєднують з тунелізацією або кістково-періостальною декортикацією кісткових уламків (рис. 10, 11).

При склерозі кінців кісткових уламків більше 15 мм та їх кутовому положенні проводять економну резекцію зони хибного суглобу (до 3 см) в межах «здорової» кісткової тканини з одномоментним співставленням уламків. Адаптація уламків великогомілкової кістки досягається остеотомією або резекцією малоогомілкової кістки.

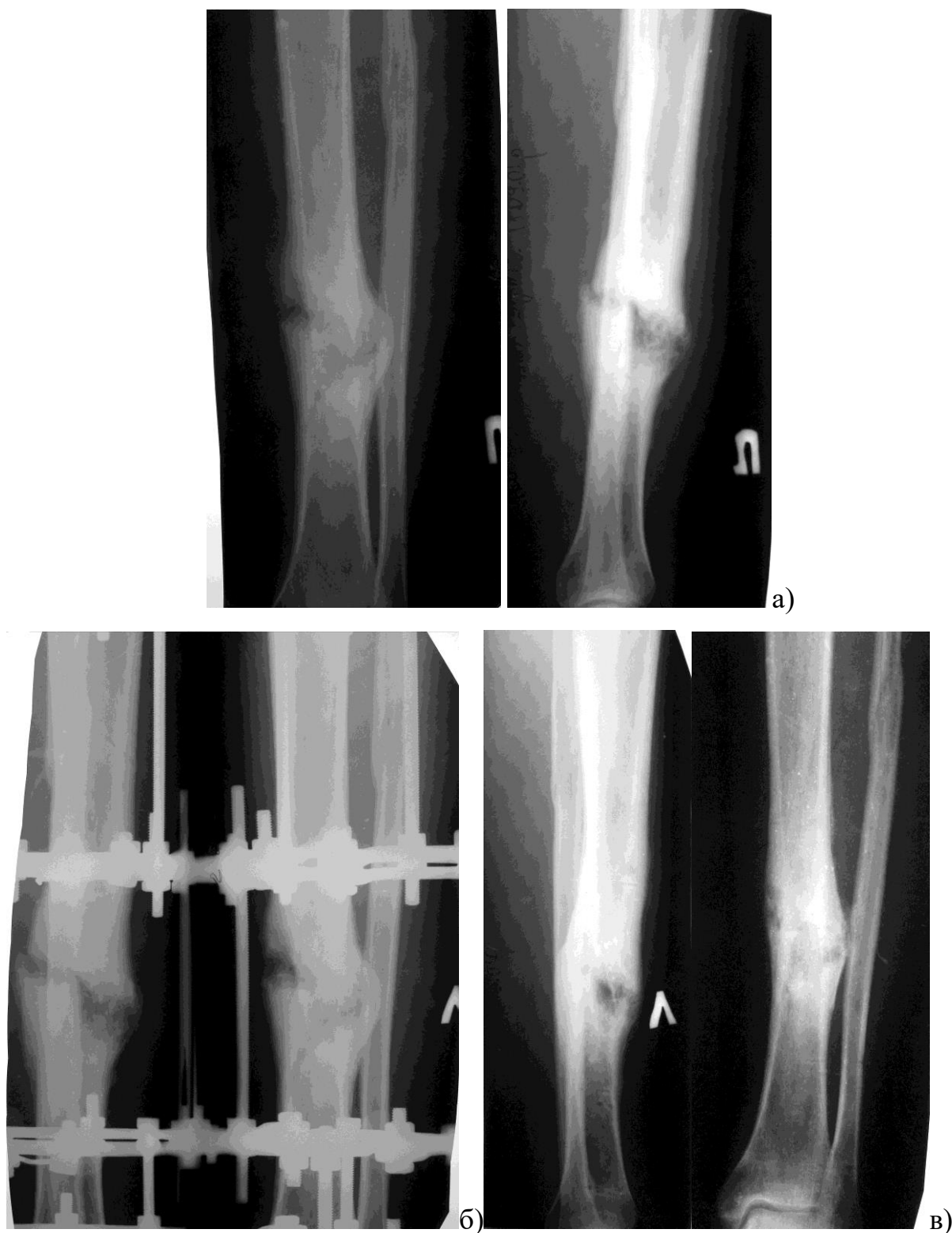


Рис. 10. Фото рентгенограм. Етапи лікування гіпертрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ: а) до лікування; б) дистракційно-компресійний синтез апаратом Ілізарова; в) через 11 міс. після операції.

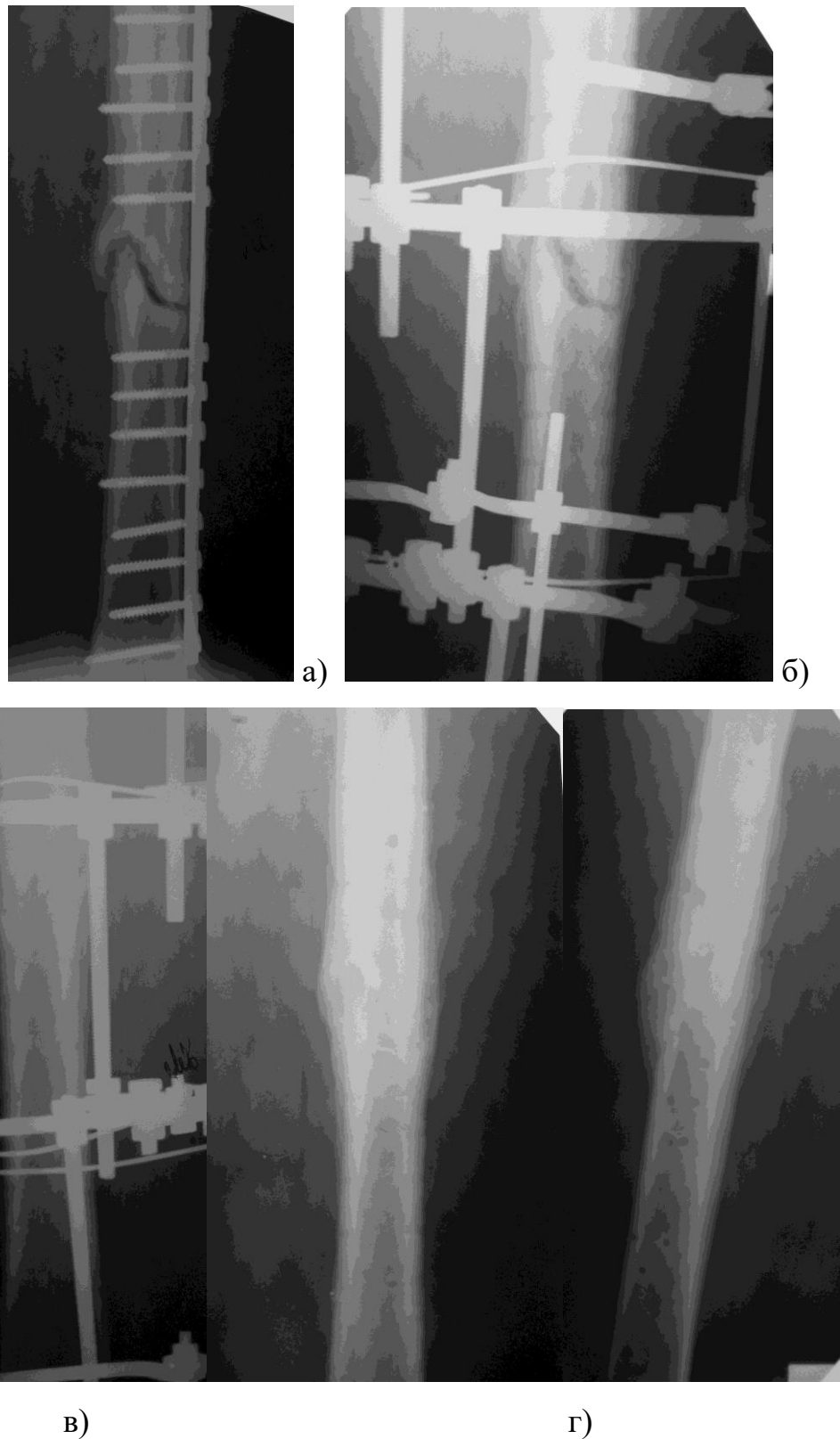


Рис. 11. Фото рентгенограм. Етапи лікування гіпертрофічного хибного суглобу стегнової кістки на фоні ГГЦ: а) до лікування; б) дистракційно-компресійний синтез апаратом Ілізарова з кістково-периостальною декортикацією уламків; в) через 7 міс. після операції; г) через 13 міс. після операції.



При нормотрофічному типі хибного суглобу, правильному просторовому положенні кісткових уламків, величині зони склерозу до 15 мм застосовують КДО та кісткову пластику зони незрощення (рис. 12). При вільній кістковій пластиці використовують спонгіозні та кортикальні аутотрансплантати, при невірній – ендостальну декортикацію зони хибного суглобу (рис. 13, 14).



а)

б)

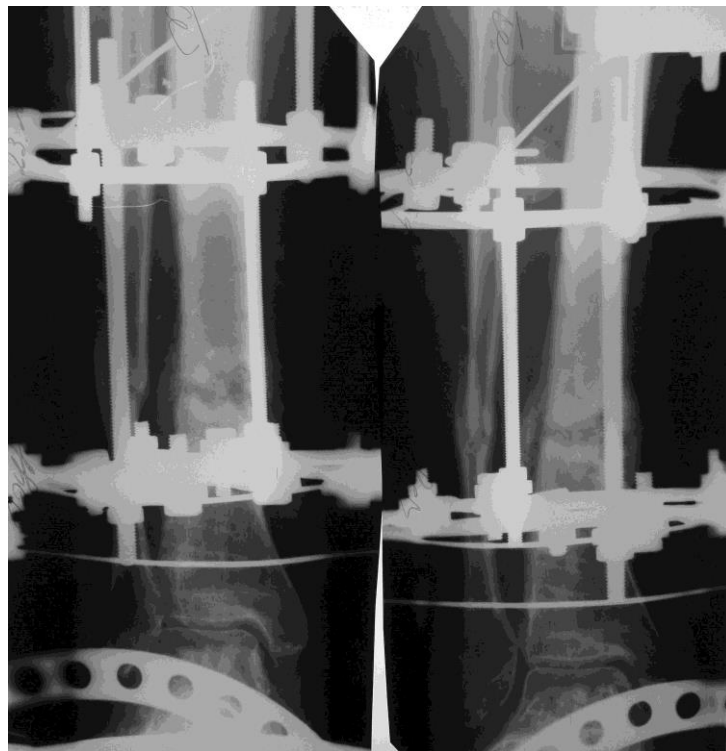
Рис. 12. Фото рентгенограм. Кісткова пластика спонгіозним аутотрансплантатом зони нормотрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 786-CC eNOS (а); через 12,5 міс. після операції (б).



а)



б)



в)

Рис. 13. Фото рентгенограм. Етапи лікування нормотрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ: а) до лікування; б) економна резекція зони хибного суглобу з кістково-периостальною декортикацією уламків, КО апаратом Ілізарова; в) через 7,5 міс. після операції.



а)

б)



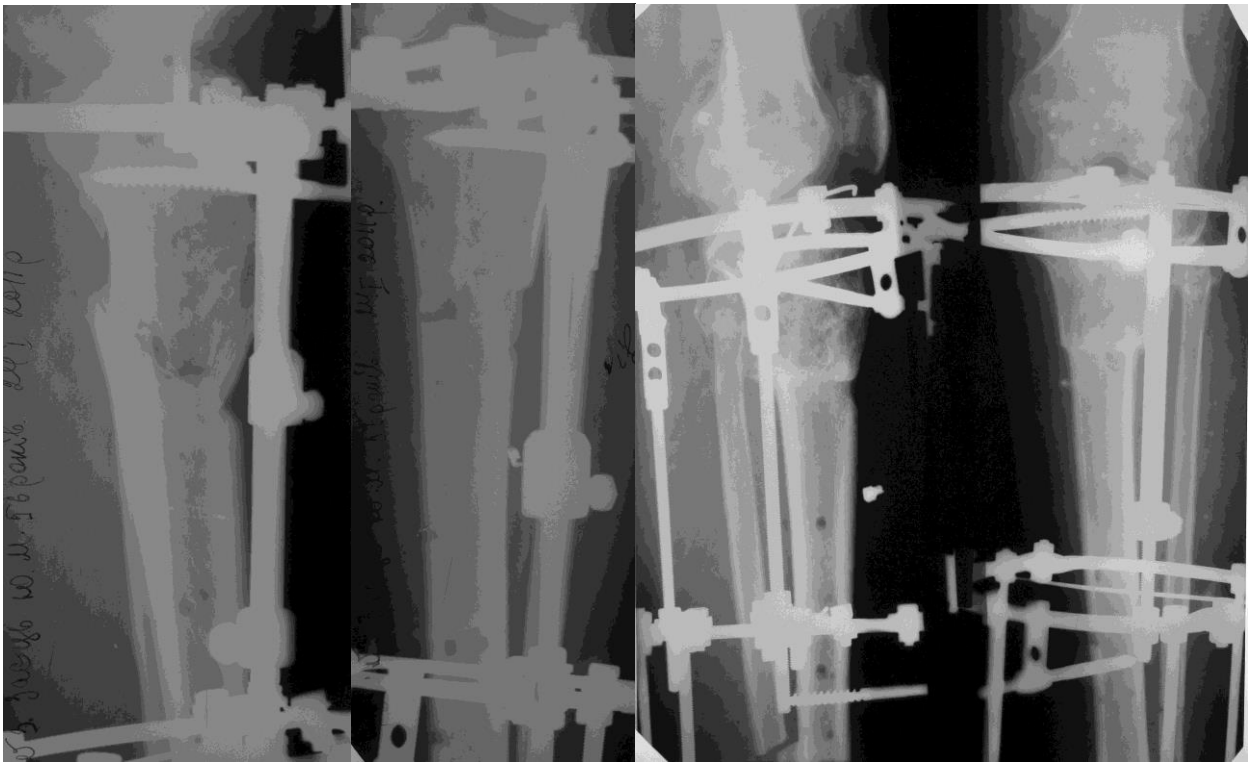
в)

Рис. 14. Фото рентгенограм. Етапи лікування нормотрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ: а) до лікування; б) ендостально-периостальна декортикація зони хибного суглобу, КО апаратом Ілізарова; в) через 9,5 міс. після операції.

При проведенні ендостальної декортикації виконують часткову мобілізацію зони хибного суглобу зі збереженням м'яких тканин та окістя на 2/3 її периметру. В зоні хибного суглобу проводять поздовжню пристінкову кортикотомію одного або обох уламків. Сформований невідільний кістковий фрагмент (аутотрансплантат) зберігає зв'язок з параосальними тканинами. Після його відведення в бік за допомогою долот різного діаметру виконують ендостальну декортикацію з розкриттям кістковомозкових каналів обох уламків. Кістковий пристінковий фрагмент встановлюють на попереднє місце. У хворих з кутовим положенням кісткових уламків та їх склерозуванням більше 15 мм економну резекцію зони хибного суглобу поєднують з невідільною кістковою пластикою.

У хворих з гіпопластичним та апластичним типами хибних суглобів мобілізацію кісткових уламків поєднують з їх розширеною резекцією в межах здорової кісткової тканини (рис. 15, 16, 14). Розмір резекції визначається індивідуально, з урахуванням стану кровопостачання м'яких тканин та кістки, величини склерозу уламків, їх просторового положення та форми.

Методом вибору фіксації кісткових уламків є позаосередковий остеометалосинтез (ОМС) спицьовими та спицьостержньовими апаратами. Пріоритет у використанні позасередкового ОМС обумовлений меншою травматичністю, функціональністю та ефективною жорсткою фіксацією кісткових уламків на фоні їх вираженого остеопорозу.



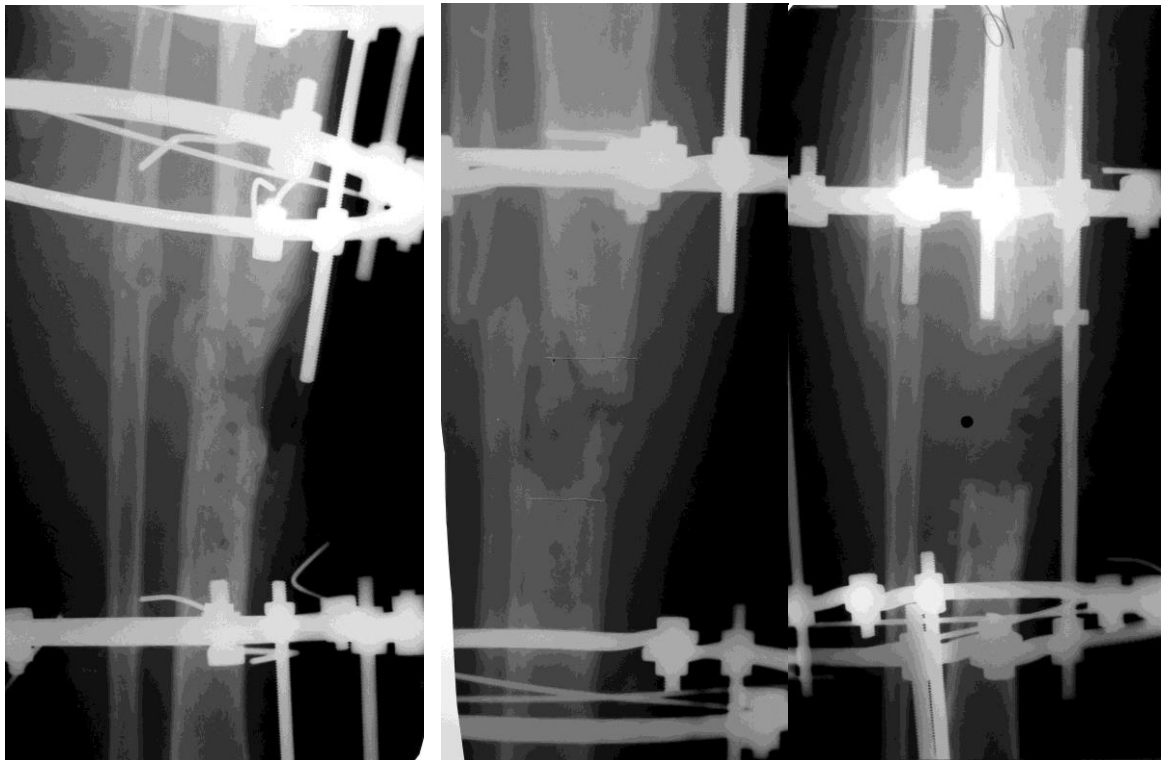
а)

б)



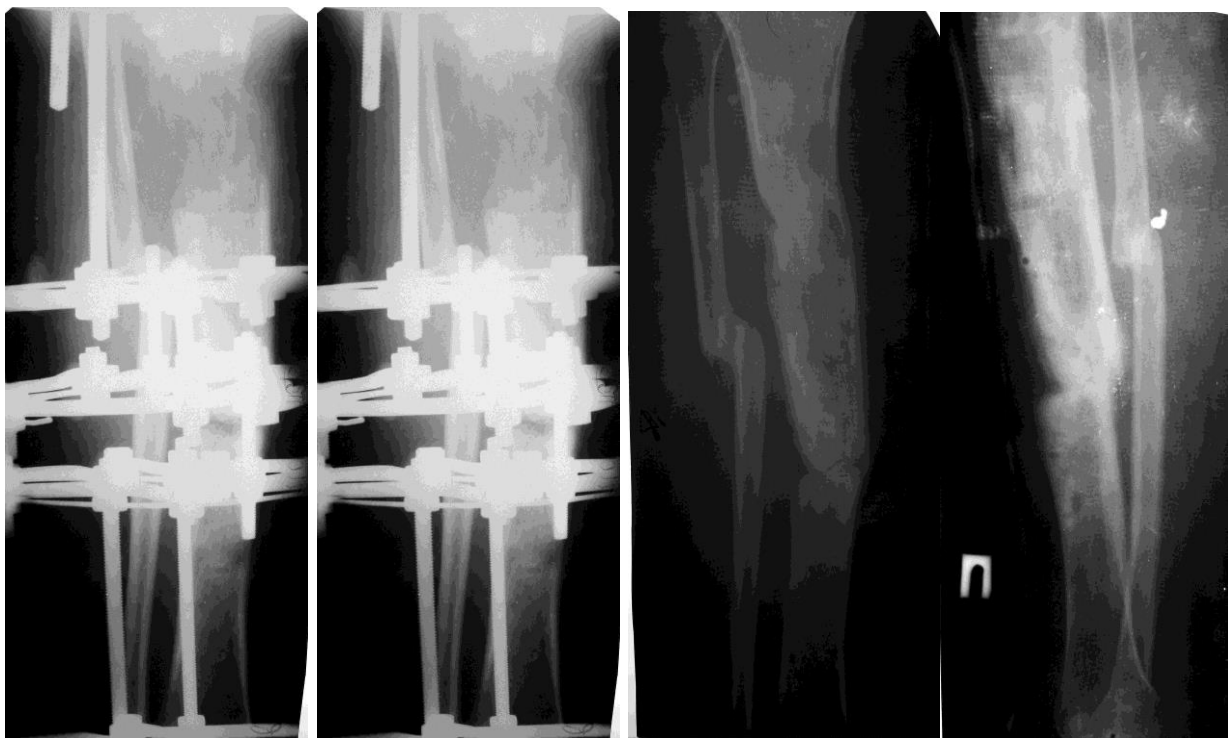
в)

Рис. 15. Фото рентгенограм. Етапи лікування нормотрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ: а) ендостально-периостальна декортикація зони хибного суглобу, КО апаратом Ілізарова; б) через 7 міс. після операції; в) через 10 міс. після операції.



а)

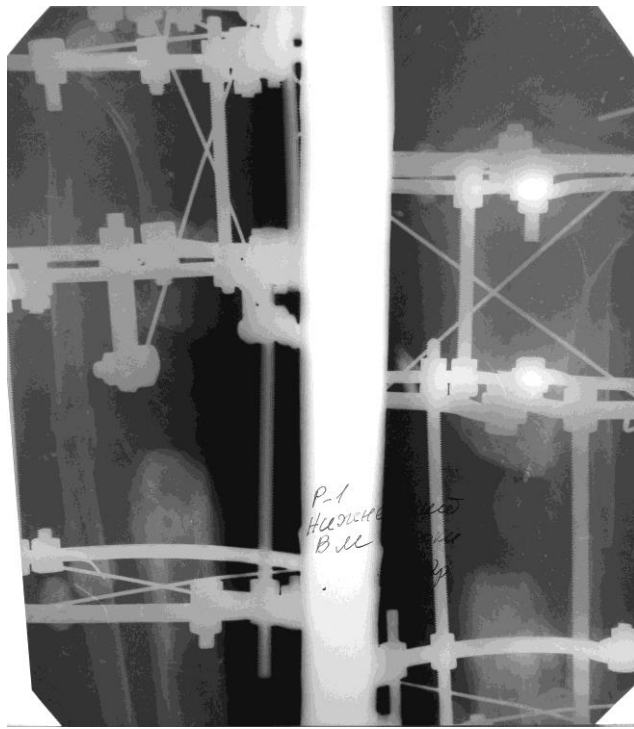
б)



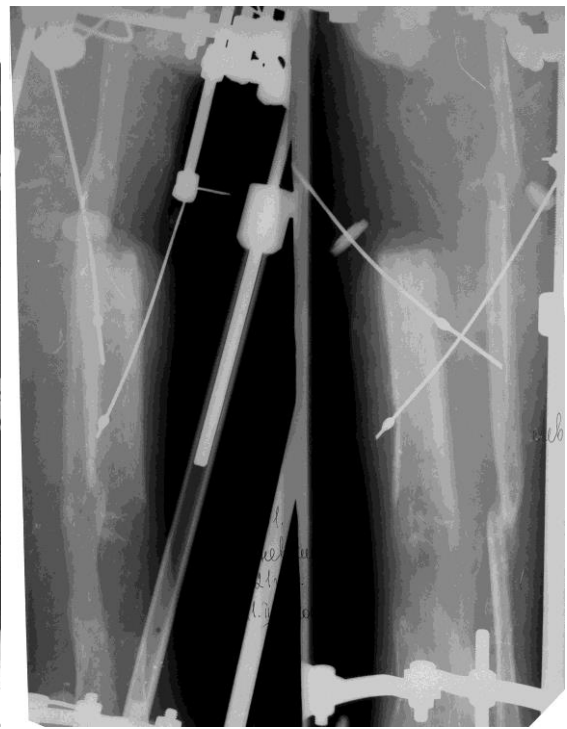
в)

г)

Рис. 16. Фото рентгенограм. Етапи лікування гіпотрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 786-CC eNOS: а) до лікування, в зоні хибного суглобу ділянка остеонекрозу розміром 3,5 см, КО апаратом Ілізарова; б) резекція зони хибного суглобу; в) через 7 міс. після операції; г) через 12,5 міс. після операції.



а)



б)



в)



г)

Рис. 17. Фото рентгенограм. Етапи лікування атрофічного хибного суглобу-дефекту великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 677-ТТ МТНFR: а) до лікування; б) білокальний ДКО апаратом Ілізарова, етап заміщення; в) мінералізація дистракційного регенерату; г) через 12,5 міс. після операції.

Фармакологічна корекція порушень репаративного остеогенезу полягає в призначенні з 5-го дня після оперативного лікування комбінованої медикаментозної терапії, яка включає остеогенон, полівітамінний препарат з гіпогімоцистеїнемічною дією – декамевіт та прекурсор оксиду азоту – тівортін. Остеопротектор – остеогенон приймають по 2 таблетки двічі на добу протягом 6 місяців. Тівортін призначають перші 10 діб внутрішньовенно у вигляді 4,2% розчину по 100 мл з наступним прийомом пероральної форми по 5 мл чотири рази на добу. Декамевіт дають по 1 таблетці двічі на добу. Лікування тівортіном та декамевітом проводять протягом 6 місяців, по 20 днів з наступною перервою кожен місяць.

Шестимісячне застосування комбінованої метаболічної терапії забезпечує суттєве зниження (на 20-23%) рівня ГЦ, позитивну динаміку рівня ТФР- $\beta$ 1 в сироватці крові, зменшення біохімічних ознак персистуючого запального процесу (зниження вмісту інтерлейкіну-6 в сироватці крові на 26-28%) та посилення синтетичних процесів в кістковій тканині (зростання рівня остеокальцину в сироватці крові на 50%).

Перебіг репаративного остеогенезу при хірургічному лікуванні хворих з хибними суглобами на фоні ГГЦ та асоційованих метаболічних і генетичних порушень характеризується частим розвитком ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Серед ранніх післяопераційних ускладнень відмічають розвиток нагноєння та вторинного загоєння післяопераційної рани, поверхневого чи глибокого некрозу шкіри та м'яких тканин, тромбофлебіту поверхневих вен, тромбозу глибоких вен, гострого артеріального тромбозу та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). За результатами власних досліджень, серед хворих з генетичними порушеннями розвиток ранніх ускладнень відмічається у 2,1 рази частіше, ніж серед осіб з метаболічними розладами. Запальні та тромбооблітеруючі захворювання реєструються у 2,6 рази частіше у осіб з генетичним поліморфізмом МТНFR та eNOS, ніж серед хворих з метаболічними розладами. Поєднання ГГЦ та мутації генів МТНFR та eNOS вирізнялось більш важчим клінічним



перебігом тромбооблітеруючих захворювань і супроводжувалось випадками гострого артеріального тромбозу стегнової артерії та ТЕЛА.

Пізні післяопераційні ускладнення обумовлені прорізуванням та нестабільністю металоконструкцій, сповільненим формуванням та мінералізацією дистракційного регенерату, літичним розплавленням аутотрансплантатів та розвитком у віддаленому періоді рефрактур. Частота розвитку пізніх ускладнень серед хворих з генетичними порушеннями в 5,5 разів вища, ніж серед осіб з метаболічними чинниками. Так, гомозиготне носійство генів 677-ТТ МТНFR, 786-СС eNOS чи їх комбінація асоціюються з формуванням рефрактур, частота розвитку яких в 25 разів вища, ніж серед осіб з метаболічними розладами.

Прорізування та міграція спиць, стержнів, нестабільність апаратів зовнішньої фіксації спостерігають 6,54% хворих. Розвиток цих ускладнень відбувається на фоні прогресування локального остеопорозу кісткових уламків та недостатньої стабілізуючої довжини конструкцій застосованих апаратів. Стабілізація положення кісткових уламків, попередження їх зміщення досягається перемонтажем апарату з посиленням проксимальної та дистальної баз. При кутовому зміщенні кісткових уламків їх репозиція відбувається шляхом монтажу виносних штанг, додаткових кільцевих баз та бокової тяги додатковими спицями з опорними площадками.

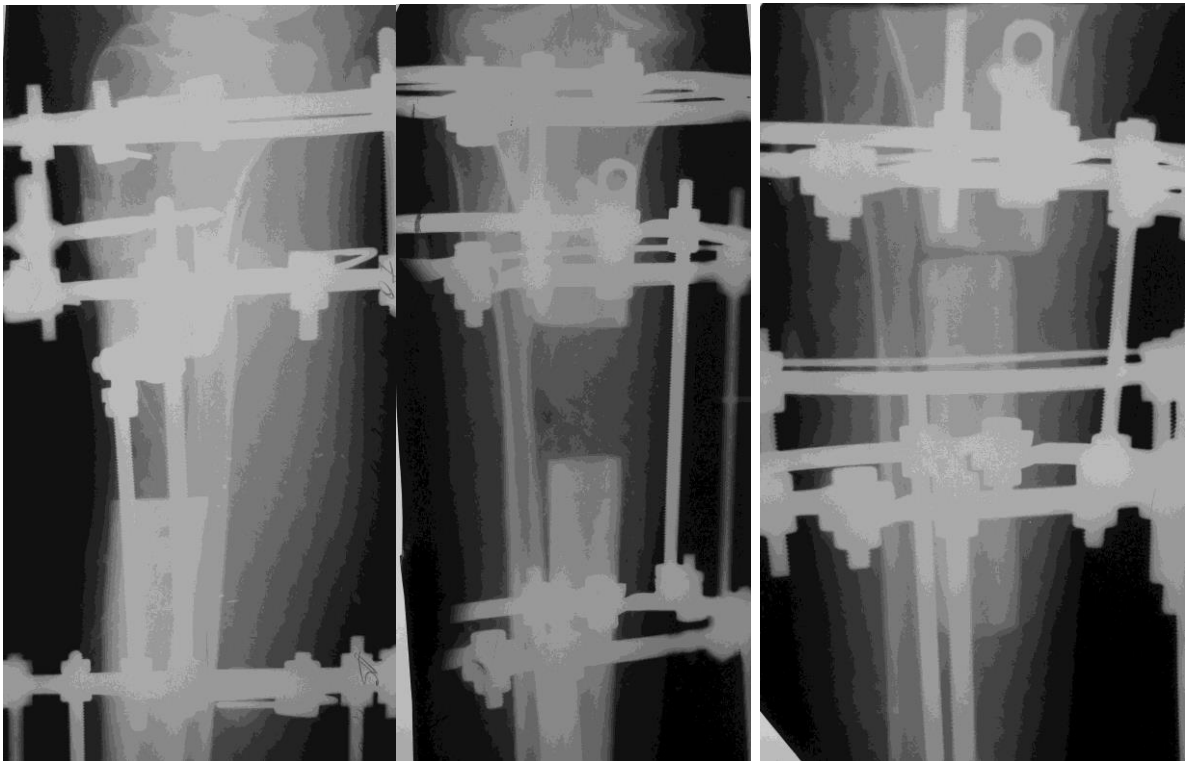
У хворих з патологічними генотипами 677-ТТ МТНFR, 786-СС eNOS та їх поєднанням 677-ТТ МТНFR+786-СС eNOS при заміщенні пострезекційних дефектів реєструють сповільнене формування та мінералізацію дистракційного регенерату (рис. 18, 19, 20). З метою повноцінного формування дистракційного регенерату зменшують швидкість дистракції по направляючих стержнях до 0,5 мм на добу. Під рентгенологічним контролем дистракцію продовжують чотири рази на день по 0,125 мм. При величині істинного дефекту кісткової тканини більше 30% відновлення анатомічної довжини сегменту виконують в декілька етапів та відтерміновано.



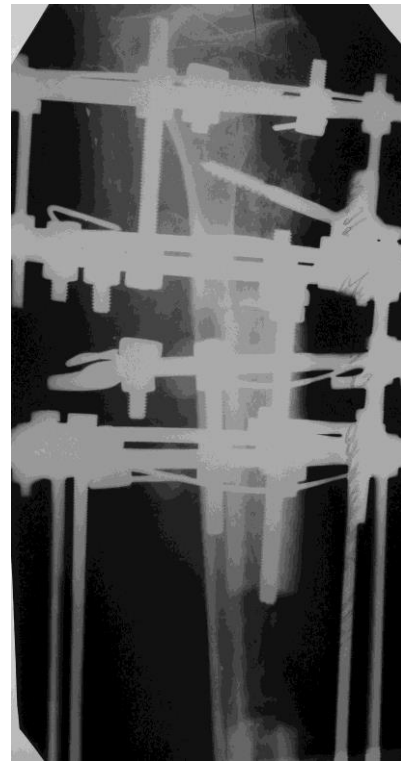
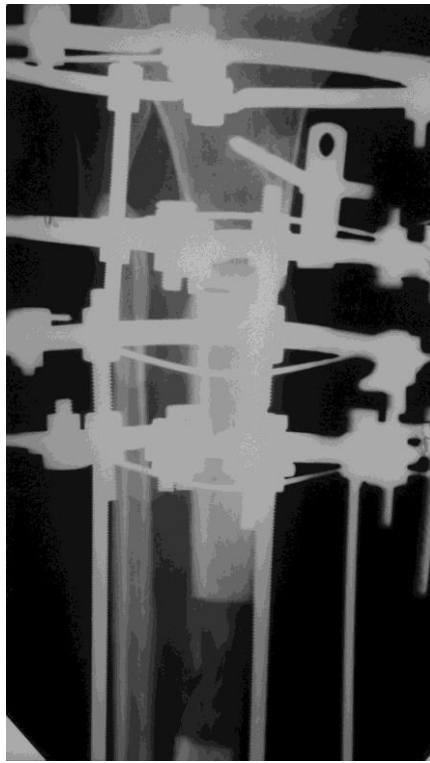
a)



б)



B)



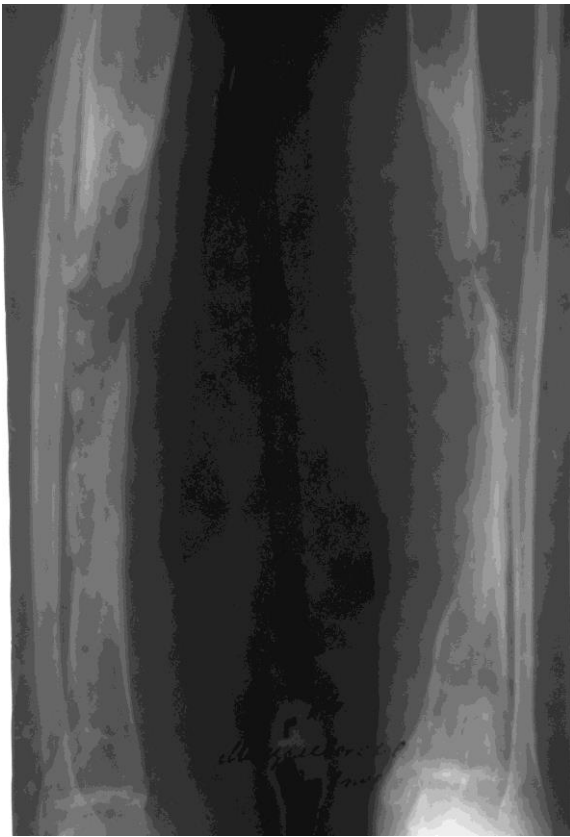
г)



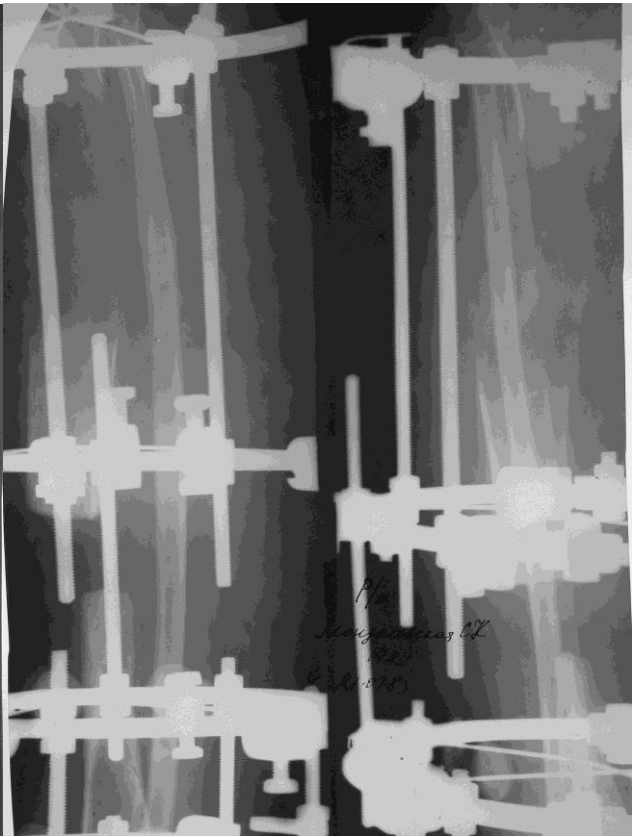
д)

е)

Рис. 18. Фото рентгенограм. Етапи лікування хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 786-СС eNOS+677-ТТ МТНFR: а), б) до лікування; в) резекція зони хибного суглобу, заміщення дефекту, ДКО апаратом Ілізарова; г) через 4,5 міс. сповільнене формування дистракційного регенерату; д) через 7,5 міс. після операції; е) через 13 міс. після лікування.



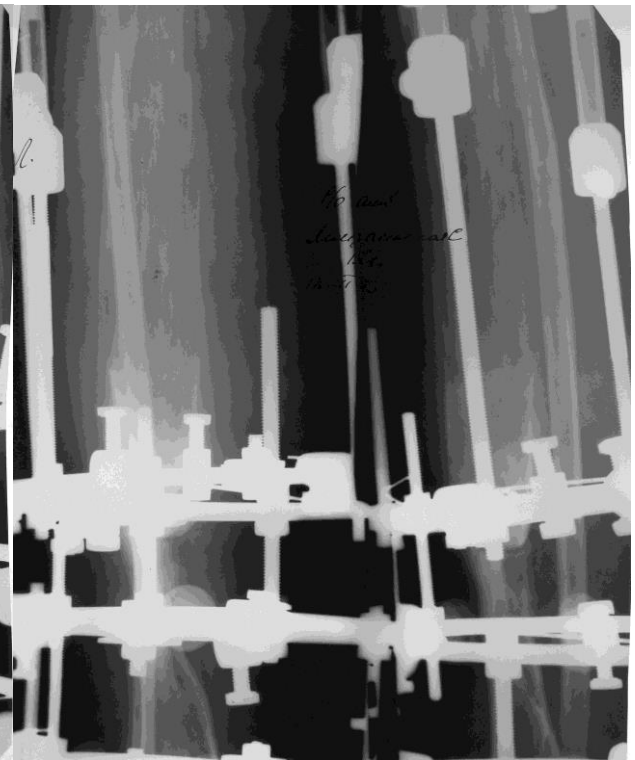
a)



б)



в)



г)

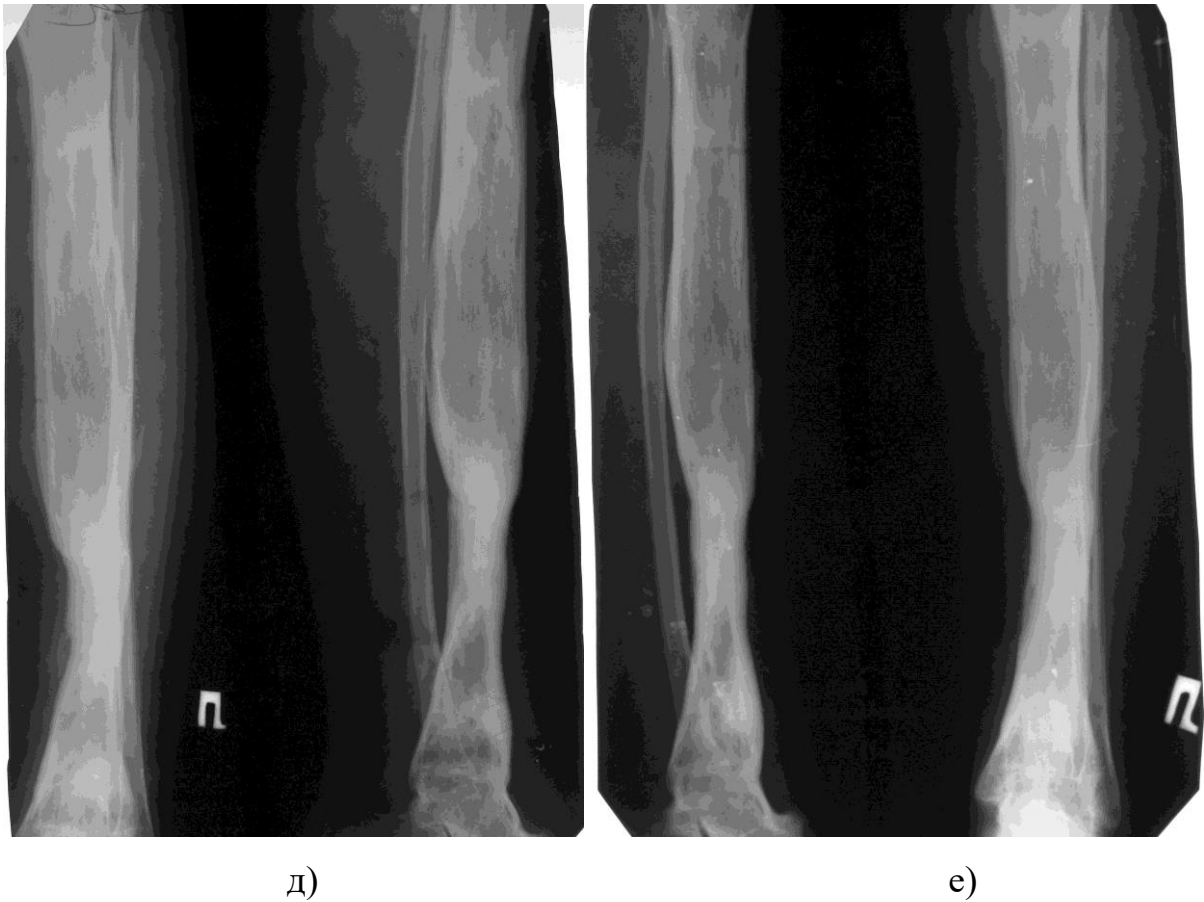
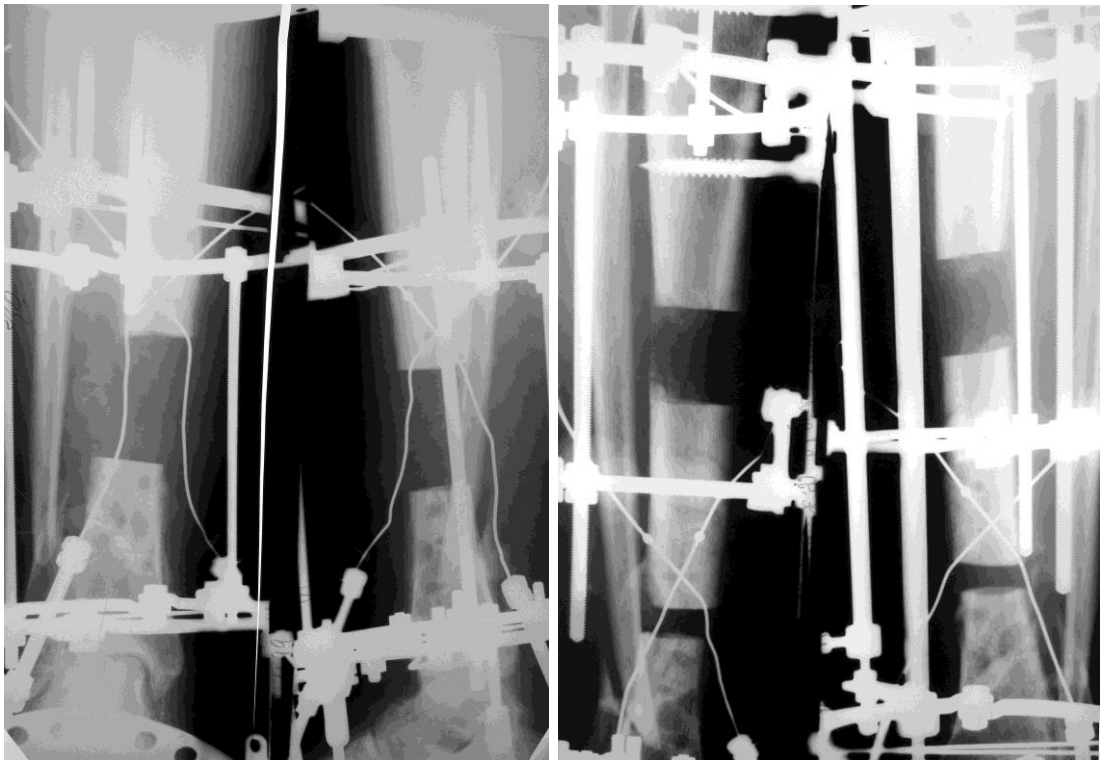


Рис. 19. Фото рентгенограм. Етапи лікування атрофічного хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 786-CC eNOS+677-ТТ MTHFR: а) до лікування; б) через 2,5 міс. після розширеної резекції зони хибного суглобу, білокального ДО апаратом Ілізарова; в) етап заміщення через 4,5 міс. після операції; г) етап фіксації та мінералізації дистракційного регенерату через 8 міс. після операції; д) через 13 міс. після операції; е) через 24 міс. після операції.

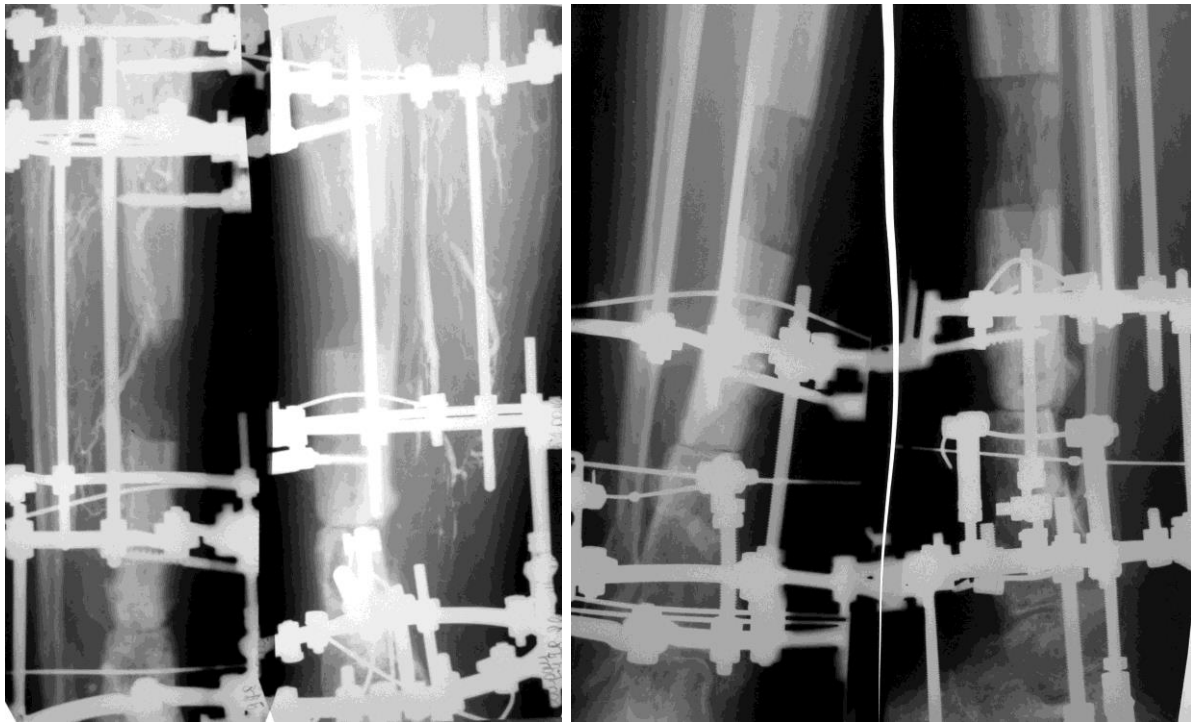


a)



b)

B)



г)

д)



е)

Рис. 20. Фото рентгенограм. Етапи лікування хибного суглобу великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 677-ТТ МТНFR: а) до лікування; б) після розширеної резекції зони хибного суглобу, полілокального ДО апаратом Ілізарова; в) через 2 міс. етап заміщення; г) рентгенофлебограма: затримка формування дистракційного регенерату, диспропорційне контрастування венозних судин; д) через 6,5 міс. після операції етап мінералізації дистракційного регенерату; е) через 11,5 міс. після операції.

При метаболічних ознаках виснаження кісткової тканини, проявом яких є низькі рівні ТФР-1 $\beta$  (<10,5 нг/мл), остеокальцину (<11 нг/мл) та високі – ІЛ-6 (>9,0 нг/л) на фоні метаболічної та остеотропної терапії у хворих з ГГЦ та мутаціями генів MTHFR, eNOS доцільно виконувати економну резекцію зони незрощення з одномоментним співставленням кісткових уламків та наступною компенсацією вкорочення кінцівки ортопедичними засобами.

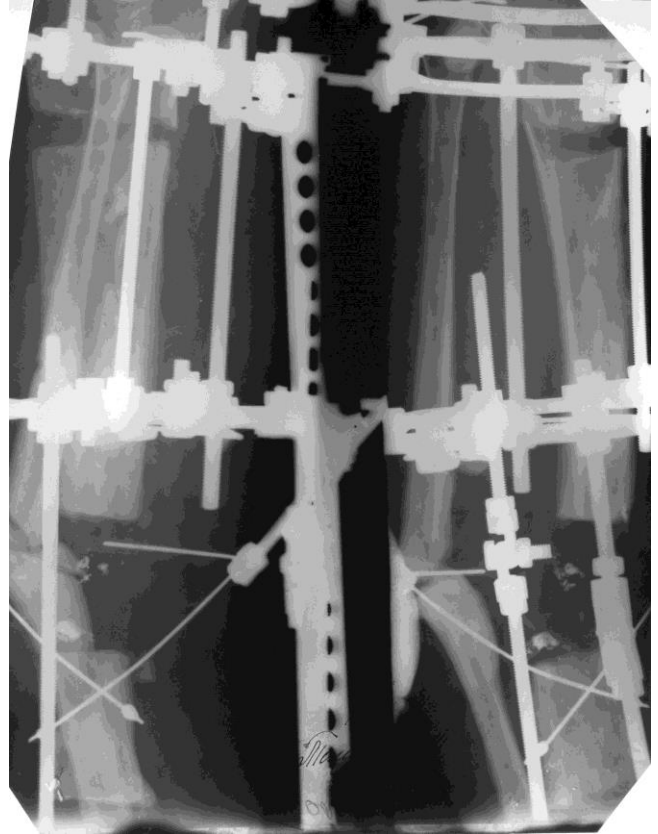
У хворих з сповільненою мінералізацією дистракційного регенерату з метою стимуляції кісткоутворення застосовують механічне подразнення регенерату спицями та частковим ретроградним переміщенням сформованого фрагмента з компактизацією ішемічного дистракційного регенерату. При неактивній перебудові дистракційного регенерату проводять його компактизацію дозованим зниженням дистракційних зусиль в системі апарату та переходом на компресію, поступово видаляючи спиці для дозованого посилення осьового навантаження на регенерат. Процес перебудови фрагментів характеризувався їх демінералізацією, яка найбільш виражена при полілокальному заміщенні (рис. 21). Тривалість фіксації збільшують вдвічі.

Після демонтажу апарату та збільшення осьового навантаження на кінцівку дистракційні регенерати піддаються подальшій органотиповій перебудові. В більшості спостережень у віддаленому періоді спостерігають завершення перебудови кісткової тканини та функціональну повноцінність новоутвореної кістки.

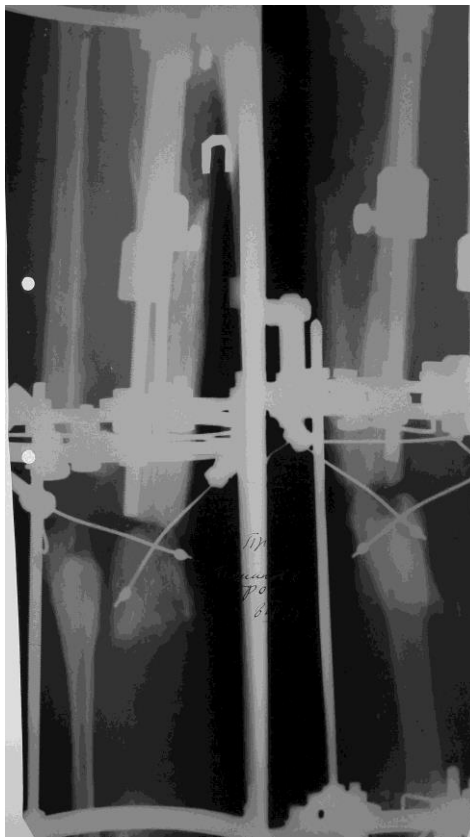




a)



б)



в)



г)

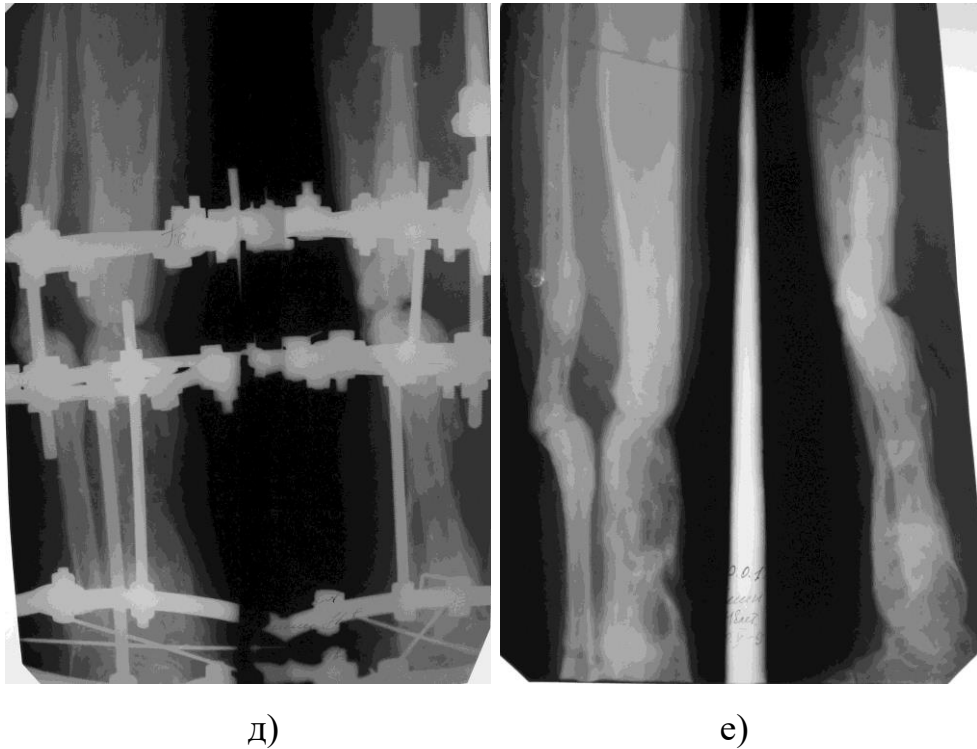
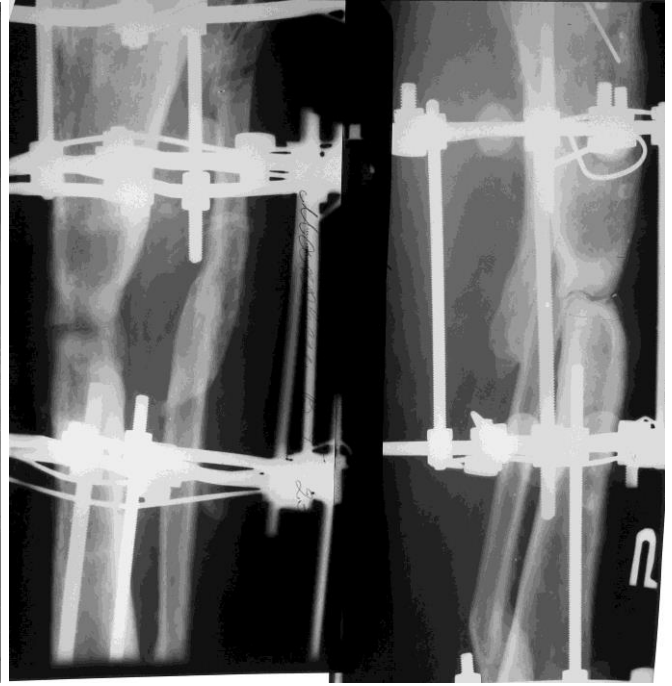


Рис. 21. Фото рентгенограм. Етапи лікування атрофічного хибного суглобу-дефекту великогомілкової кістки на фоні ГГЦ та мутації 786-СС eNOS+677-ТТ МТНFR: а) до лікування; б) через 3 тижні після розширеної резекції зони хибного суглобу, полілокального ДО апаратом Ілізарова; в) через 3,5 міс. затримка формування дистракційного регенерату; г) через 5,5 міс. після операції; д) через 8,5 міс. після операції етап мінералізації дистракційного регенерату; е) через 15 міс. після операції. Хворий П. Історія хвороби №2322

У 15,68% хворих в терміни 6–14 міс. після відновлення цілісності ушкодженого сегменту та повноцінного динамічного навантаження оперованої кінцівки відмічається розвиток рефрактур. Рефрактур виникають за умов низькокінетичної травми і формуються в зоні консолідації кісткових уламків та дистракційного регенерату (рис. 22, 23, 24). З метою профілактики розвитку рефрактури у віддаленому періоді з початку відновлення опороздатності оперованої кінцівки доцільно ортезування на термін до 12-14 міс.



a)



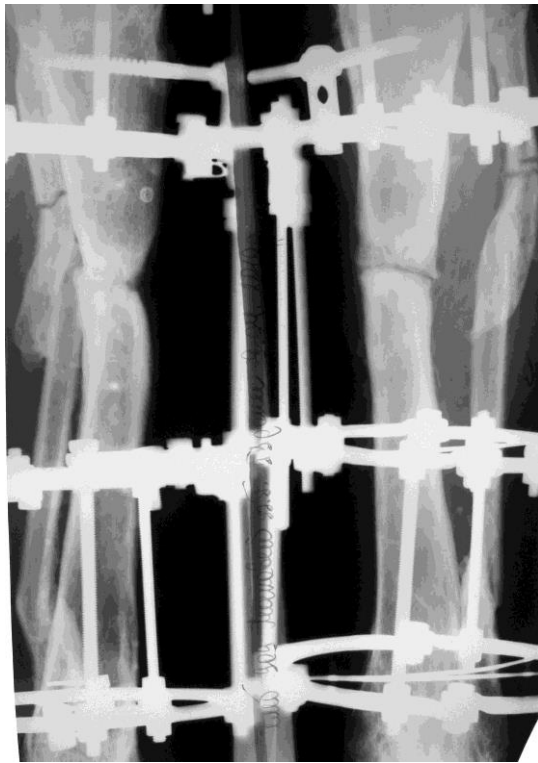
б)



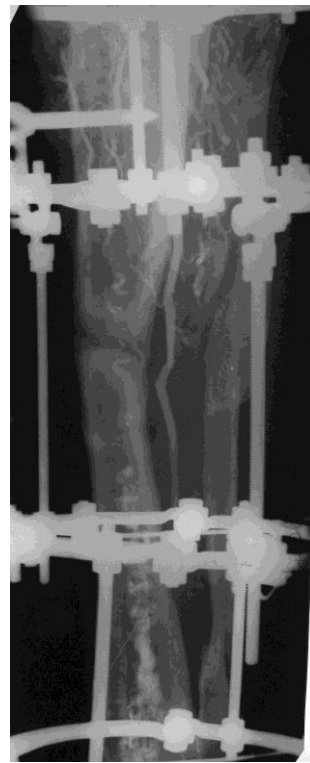
в)



г)



д)



е)



ж)



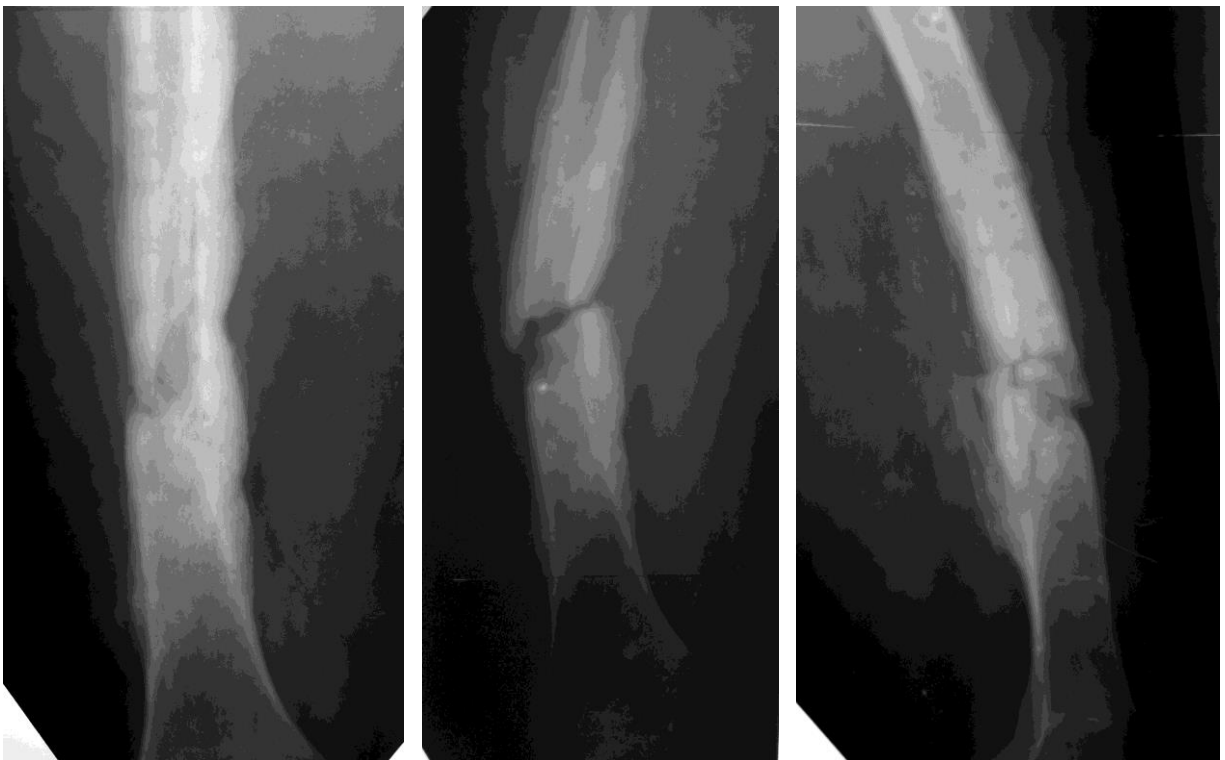
з)

Рис. 22. Фото рентгенограм. Формування рефрактури на місці консолидованого хибного суглобу великогомілкової кістки (ГГЦ та мутація 677-ТТ MTHFR): а) до лікування; б-в) етапи лікування хибного суглобу; г) формування рефрактури в терміні 13 міс. після операції, д) КДО апаратом Ілізарова; е-ж) рентгенофлебографія асиметричне та диспропорційне контрастування венозних судин; з) через 10 міс. після операції.



а)

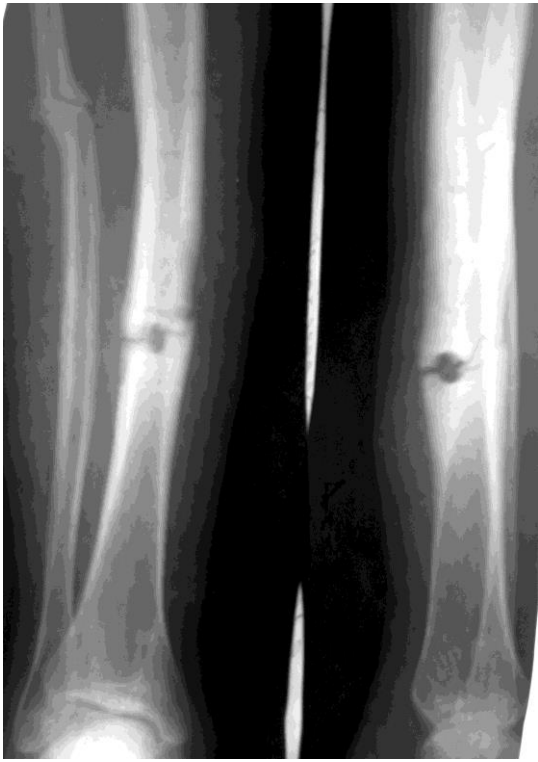
б)



в)

г)

Рис. 23. Фото рентгенограм. Формування рефрактури на місці консолідованого хибного суглобу стегнової кістки (ГГЦ та мутація 677-ТТ МТНFR): а) етап лікування хибного суглобу; б-в) консолідований хибний суглоб стегнової кістки; г) формування рефрактури в терміні 10,5 міс. після відновлення опороздатності кінцівки.



a)



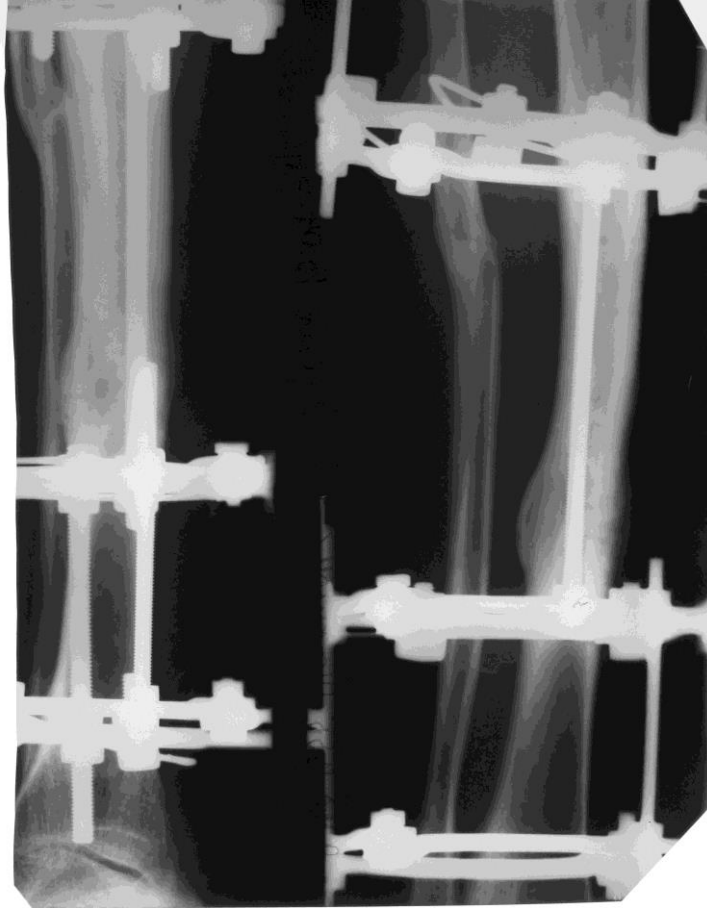
б)



в)



г)



д)

Рис. 24. Фото рентгенограм. Формування рефрактури на місці консолидованого хибного суглобу великогомілкової кістки (ГГЦ та мутація 786-CC eNOS): а) до лікування; б) ендостально-периостальна декортикація зони хибного суглобу, КО апаратом Ілізарова; в) зрощення хибного суглобу; г) формування рефрактури в терміни 13,5 міс. після відновлення опороздатності кінцівки; д) через 6 міс. після КО апаратом Ілізарова правої гомілки.

Таким чином, на фоні ГГЦ і асоційованих метаболічних та генетичних порушень хірургічне лікування хибних суглобів ускладнюється запальними та тромбооблітеруючими ураженнями судин. Перебіг репаративного остеогенезу характеризується різким пригніченням остеоіндуктивного потенціалу кісткової тканини з прогресуванням локального та системного остеопорозу, розвитком нестабільності фіксуючих конструкцій, сповільненим формуванням та мінералізацією дистракційного регенерату,

подовженими термінами його органотипової перебудови в місцях заміщення дефектів та контакту кісткових уламків, виникненням рефрактур в терміни 6-14 міс. після відновлення анатомічної цілісності та опороздатності оперованої кінцівки. При поєднанні ГГЦ з мутаціями генів MTHFR C677T та eNOS T786C визначаються найбільш несприятливі умови для остеорепарації, що обумовлено як системною дезадаптацією кісткової системи так і організму в цілому. Комплексне лікування хибних суглобів у вигляді метаболічної корекції тівортіном та декамевітом, остеотропної терапії остеогеноном з застосуванням раціональних підходів до хірургічного лікування, які враховують клініко-рентгенологічний тип хибного суглобу, наявність ГГЦ, поліморфізм генів MTHFR C677T та eNOS T786C, стан трофіки кісткових уламків, їх просторове положення забезпечують задовільні анатомо-функціональні результати.



## Література

1. Безсмертний Ю. О. Поширеність запального синдрому у хворих з розладами репаративної регенерації довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 27-29.
2. Безсмертний Ю. О. Прогнозування порушення репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток / Ю. О. Безсмертний // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Том 10, № 2. – С. 31-38.
3. Безсмертний Ю. О. Частота гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів із хибними суглобами довгих трубчастих кісток / Ю. О. Безсмертний // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Том 16, № 4 (64). – С. 7-10.
4. Заїчко Н. В. Поширеність мутацій по фактору V Лейден, протромбіну G20210A та метилентетрагідрофолатредуктази C677T у здорових осіб та у пацієнтів з венозними тромбозами Подільського регіону [Текст] / Н. В. Заїчко // В кн. “Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика”. Випуск 17, кн. 3. – Київ, 2008. – С. 169-177.
5. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома [Текст] / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 99-105.
6. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології [Текст] / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 5-17.
7. Патогенетичні аспекти гіпергомоцистеїнемії та перспективи створення лікарських засобів для лікування патології, асоційованої з порушеннями обміну гомоцистеїну [Текст] / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, Н. В. Заїчко [та ін.] // Biomedical and biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 297-303.

8. Порушення процесів репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток (чинники ризику, діагностика, лікувальна тактика) [Текст] / М. О. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко, В. І. Тарасенко // Травма. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 134-139.
9. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Медикаментозные препараты, оптимизирующие репаративный остеогенез [Текст] / Н. А. Корж, Н. В. Горидова, Н. В. Дедух, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 3. – С. 85-92.
10. Ролік О. В. Незрощення довгих кісток (аналіз, фактори ризику, лікувальна тактика) [Текст] / О. В. Ролік, І. А. Засаднюк // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 2. – С. 61-64.
11. Романенко К. К. Діафізарні переломи довгих кісток, що не зрослися (чинники ризику, діагностика, лікування) [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 “Травматологія” / К. К. Романенко. – Харків, 2002. – 20 с.
12. Ферментная стимуляция остеогенеза при несросшихся переломах и ложных суставах костей конечностей [Текст] / В. И. Зоря, Н. В. Ярыгин, Е. Д. Склянчук, А. П. Васильев // Вестник травматологи и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – № 2. – С. 80-85.
13. Шевцов В. И. Современные возможности несвободной костной пластики в реабилитации пациентов с обширными дефектами длинных костей [Текст] / В. И. Шевцов, Д. Ю. Борзунов, Н. В. Петровская // Всерос. науч.-практ. конф.: тез. докл. М., 2005. – С. 283.
14. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies [Text] / P. Sharma, R. D. Senthilkumar, V. Brahmachari [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 1476 – 511.

15. Role of homocysteine in aortic calcification and osteogenic cell differentiation [Text] / Van A. Campenhout, C. S. Moran, A. Parr [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 202(2). – P. 557-66.

*Здано до складання 25.09.2013 р.  
Підписано до друку 28.09.2013 р.  
Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.  
Умовн. друк. арк. 2,24  
Замовлення № 257  
Тираж: 300 шт.*

*Виготовлювач ФОП Рогальська І.О.  
м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 145  
Тел.: (0432) 43-51-39, 57-65-44  
E-mail: [dilo2007dilo@rambler.ru](mailto:dilo2007dilo@rambler.ru)  
Свідоцтво ВОЗ № 635744 від 01.03.2010 р.*