

УДК 616.718-001.5+616.728.4-002.18]-08(045)

## Переломы лодыжек и быстро прогрессирующий остеоартроз голеностопного сустава: профилактика и лечение

Т. Н. Омельченко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

*A complex of medical measures, aimed at prevention of the development and progression of post-traumatic osteoarthritis, was developed. This complex included early surgical treatment with reposition of fragments and stable functional osteosynthesis, both under image converter control. Postoperatively, besides general drug treatment and rehabilitation system, we used S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) together with an intra-articular injection of a combined preparation of hyaluronic acid and succinate, which have antioxidant, stabilizing, chondrocytes-stimulating and chondroprotective properties. Results of this treatment in 50 patients with intra-articular fractures of their ankle joint were analysed. A high efficacy of the above method for preventing the development and progression of osteoarthritis, reducing pain syndrome and increasing the functional activity of the patients was proved.*

*Розроблено комплекс лікувальних заходів, спрямованих на профілактику розвитку і прогресування післятравматичного остеоартрозу, який передбачає раннє хірургічне лікування з репозицією відламків і стабільно функціональний остеосинтез, що виконують під ЕОП контролем. У післяопераційному періоді, крім загального медикаментозного лікування і системи реабілітації, застосовано S-аденозил-L-метіонін (SAM-e) у поєднанні з внутрішньосуглобовим введенням комбінованого препарату гіалуронової кислоти і сукцинату, які мають антиоксидантні, стабілізуювальні, хондроцитостимулюючі і хондропротекторні властивості. Проаналізовані результати лікування 50 хворих з внутрішньосуглобовими переломами над'яtkово-гомількового суглоба. Доведено високу ефективність розробленого методу щодо профілактики розвитку та прогресування остеоартрозу, зменшення больового синдрому і підвищення функціональної активності пацієнтів.*

**Ключевые слова:** травма, суставной хрящ, артроз, профилактика, лечение, S-аденозил-L-метионин, SAM-e, гиалуронат, сукцинат

### Введение

Переломы лодыжек являются одними из самых частых внутрисуставных повреждений, которые, как правило, характеризуются смещением отломков и последующими значительными изменениями внутрисуставной синовиальной среды и прежде всего суставного хряща [1, 8, 10, 14, 15]. Современные принципы лечения таких повреждений — точная репозиция костных отломков и ранняя функция — могут быть обеспечены только с помощью хирургического лечения — открытой репозиции и стабильно функционального остеосинтеза. Однако даже при таких условиях частота осложнений достигает 12–17 %, а количество неудовлетворительных результатов лечения в целом колеблется от 7 до 38 % [5, 7, 10, 11, 14, 15].

Среди неудовлетворительных результатов лечения внутрисуставных повреждений главным является развитие посттравматического остеоартроза, что обуславливает первичную инвалидизацию больных от 8,8 до 46 %. Так, в структуре инвалидности больных с последствиями травм суставов внутрисуставные повреждения коленного и голеностопного суставов занимают первые места [10, 11, 14, 15]. Несмотря на успехи современной ортопедии и травматологии, проблему лечения внутрисуставных переломов с поражением суставного хряща нельзя считать решенной в связи с весьма высоким процентом неудовлетворительных результатов. Ряд аналитических исследований свидетельствует, что при консервативном лечении переломов лодыжек, которые не сопровождаются смещением отломков

или смещение не превышает 1–2 мм, у 5–9 % больных происходит быстрое развитие посттравматического остеоартроза или значительное прогрессирование уже существующих дегенеративно-дистрофических изменений. В одних случаях указанные изменения обусловлены исключительно травматизацией суставного хряща, в других этот фактор сочетается с недиагностированными и нелечеными повреждениями капсульно-связочного аппарата с развитием нестабильности и/или инконгруэнтности сустава [1, 7, 10, 15]. Как уже отмечено, даже при идеально выполненной репозиции отломков и стабильно функциональном остеосинтезе при внутрисуставных остеохондральных переломах частота возникновения быстро прогрессирующих дегенеративных изменений в суставе достигает 12–17 %, что на протяжении первых лет после травмы обуславливает инвалидизацию и необходимость повторных реконструктивных хирургических вмешательств [11, 14, 15]. Доказано, что раннее и быстрое развитие посттравматического остеоартроза связано с характером и площадью поражения суставного гиалинового хряща, а также с недостатками реабилитации и отсутствием адекватных лечебных мероприятий, направленных на сохранение и восстановление гиалинового суставного хряща [1, 7, 8, 14].

Обычно дефекты суставного хряща практически не восстанавливаются, чаще всего они замещаются грубоволокнистой соединительной тканью или волокнистым хрящом. При травматическом поражении суставов наступает метаплазия или дисрегенерация, гиалиновый хрящ замещается волокнистым, который имеет низкую устойчивость и слабый контакт с субхондральной костной пластинкой. В основном, повреждения синовиальной оболочки заживают за счет низкокодифференцированных клеток соединительной ткани, они могут заполняться волокнистой хрящевой тканью. Установлено, что хондроциты из прилежащих отделов суставного хряща в область дефекта не мигрируют [1–3, 6].

А. А. Бурьянов и соавт. [1, 2, 4, 9] экспериментально доказали, что при внутрисуставных травматических повреждениях происходит значительное локальное ускорение реакций свободнорадикального перекисного окисления, что является важным патогенетическим механизмом в развитии остеоартроза и часто остается без лечения. Кроме того, травма сопровождается гемартрозом и воспалением, которые ускоряют разрушение хряща и способны инициировать апоптоз хондроцитов [1, 3, 4, 9, 12, 22].

В ряде экспериментально-клинических исследований с использованием морфогистологических

методов установлена возможность направленной коррекции репарации хряща с помощью комплекса медикаментозного лечения препаратов хондромодифицирующего и антиоксидантного действия [1–4]. Авторы показали, что при свежем трансхондральном повреждении суставного хряща и сохранении или восстановлении конгруэнтности суставных поверхностей и биомеханической оси сустава фармакологическая коррекция способствует формированию в костно-хрящевом дефекте хрящевого регенерата, который по своему гистологическому строению приближается к гиалиновому хрящу. Применение же разработанного комплекса при застарелых повреждениях сопровождается формированием фиброзного и фиброзно-костного регенерата [1–4, 9, 12].

Кроме того, доказано, что формирование близкого по строению к гиалиновому хрящу регенерата происходит только в случае трансхондрального повреждения, поскольку источником репаративного процесса являются стволовые клеточные элементы костного мозга субхондральной кости [1–3]. Разработанный способ медикаментозного лечения оптимизирует условия для дифференциации полибластных клеток в хондробласты и хондроциты, усиливает их метаболическую активность с образованием хрящевого регенерата, близкого по строению и механическим свойствам к гиалиновому хрящу [1–3].

Среди противоартрозных препаратов, широко применяемых практически на всех стадиях заболевания и обладающих максимальным эффектом на начальных, следует отметить нестероидные противовоспалительные (НПВП) и хондропротекторного действия. Последние имеют не только симптомомодифицирующее, но и болезнемодифицирующее или патогенетическое влияние и относятся к группе SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) [1, 8, 18, 20, 21, 23]. Согласно классификации противоартрозных препаратов, разработанной объединенным комитетом ВОЗ и ILLAR, к медленно действующим (SYSADOA) относят хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, гиалуроновую кислоту, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацерин. На основе указанных действующих веществ сегодня в мире разработано значительное количество хондропротекторных препаратов. Доказано, что данные средства лечения оказывают анальгетическое, противовоспалительное и трофическое действие на суставной хрящ, уменьшают необходимость применения НПВП, тем самым снижая у больных риск возникновения ассоциированных с ними осложнений [8, 20, 21, 23].

Однако, как свидетельствуют результаты ряда проведенных исследований, метаболический и антиоксидантный эффекты исключительно хондропротекторных препаратов оказываются недостаточными для восстановления или стойкого прекращения дегенерации суставного хряща, их влияние на биоэнергетические процессы хондроцитов незначительно, что определяет неуклонное постепенное прогрессирование остеоартроза [1, 6–8, 15, 18, 20]. Это обуславливает актуальность поиска и разработки новых противеоартрозных лекарственных средств и комбинации их с препаратами других групп, характеризующихся метаболическим и антиоксидантным эффектом, способностью повышать биоэнергетические процессы в клетках, в том числе и хондроцитах, а значит стимулировать регенераторные возможности суставного хряща при остеоартрозе.

Одним из средств метаболического и антиоксидантного действия является S-аденозил-L-метионин (SAM-e) — активный метаболит аминокислоты метионина [16, 17, 19]. Внешний SAM-e участвует в большинстве биохимических реакций организма человека и по принципу обратной положительной связи стимулирует выработку эндогенного. Молекула SAM-e включается в биохимические реакции как донор метильной группы при метилировании фосфолипидов в составе липидного слоя клеточных мембран (трансметилирование); непосредственный предшественник физиологических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона), являющихся одними из самых важных внутриклеточных антиоксидантов; предшественник коэнзима А (транссульфирование) [25–31]. В ряде биохимических исследований установлено, что SAM-e стимулирует регенерацию и пролиферацию клеток, активизируя биосинтетические процессы на уровне рибосом (аминопролирование) [16, 17, 19, 30]. SAM-e активно применяют в странах Европы и США. Существуют наблюдения о положительном эффекте его на ранних стадиях остеоартроза [28].

*Цель исследования:* оценить эффективность S-аденозил-L-метионина в составе разработанного способа профилактики развития и прогрессирования посттравматического дегенеративно-дистрофического поражения голеностопного сустава у больных с внутрисуставными переломами и сопутствующим повреждением суставного хряща.

## Материал и методы

Исследование носило проспективный характер. Для анализа клинического материала было сфор-

мировано две клинические группы наблюдения, в которые вошли больные, сопоставимые по полу, возрасту, типу повреждения сустава и с соответствующими подобными посттравматическими изменениями. Комплексное лечение и обследование проведено 50 пациентам в период реабилитации после хирургического лечения внутрисуставных переломов лодыжек со смещением типа В. Больным выполнено хирургическое вмешательство по поводу переломов типа В по классификации АО/ASIF (открытая репозиция отломков и стабильно функциональный остеосинтез) с жестким соблюдением техники и методик, рекомендованных АО для соответствующего типа повреждения. Через 1,5–2 мес. после хирургического лечения у всех больных выявили признаки ранних стадий посттравматического остеоартроза голеностопного сустава с наличием типичных клинических и рентгенологических симптомов, болевого синдрома, нарушением функциональной способности сустава, но без выраженных явлений синовита. Средний возраст больных составлял  $(41,3 \pm 2,7)$  лет. Больных женского пола было 27 (54 %), мужского — 23 (46 %). В основную группу наблюдения вошли 25 больных ( $n_1 = 25$ ), среди которых с поражением типа  $B_1$  было 8 человек,  $B_2$  — 10,  $B_3$  — 7. В группе сравнения ( $n_2 = 25$ ) с повреждениями типа  $B_1$  было 9 пациентов,  $B_2$  — 11,  $B_3$  — 5.

В первую неделю после операции больным назначали покой, иммобилизацию голеностопного сустава с помощью шины, изометрическое сокращение мышц бедра и голени (ЛФК по I периоду). Через 5–7 дней после выполнения хирургического вмешательства (при полной стабилизации общего состояния больного, удаления дренажей, спокойного первичного заживления послеоперационных ран без признаков воспаления) назначали пассивные движения в суставе (ЛФК по II периоду) с постепенным увеличением амплитуды движений в течение трех недель. Через 2–3 недели после снятия швов (т. е. 4–5 недель после операции) назначали активную разработку движений, ЛФК по III периоду, дозированную нагрузку, индивидуальные ортопедические стельки, массаж мышц голени и стопы. Учитывая наличие металлических фиксаторов, позволенные физиотерапевтические процедуры — УВЧ, магнит, тепловые процедуры, электрофорез и др. — больным не проводили<sup>1</sup>.

В обеих клинических группах с первой недели после хирургического вмешательства назначали комплекс медикаментозного лечения, который был

<sup>1</sup>Наличие металлоконструкций не является показателем для физиотерапевтических процедур.

направлен на уменьшение посттравматического воспалительного процесса и оптимизацию репаративного остеогенеза.

Так, пациенты группы сравнения получали курс НПВП в течение 7–10 суток и комплексные препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>. Медикаментозные средства назначали в общерекомендованных дозах с учетом индивидуальных особенностей, возраста больных и сопутствующей патологии.

В основной группе больных, кроме идентичного курса медикаментозного лечения, с целью стабилизации прооксидантно-антиоксидантного равновесия и активизации метаболизма клеток хрящевого дифферона с 3–5 суток после операции назначали SAM-e по 1 таблетке 2 раза в сутки через 1,5–2 ч после приема пищи в течение 30 дней. Курс повторяли 3 раза через равные промежутки времени в течение первого года после травмы. С 4–5-й недели, после полного исчезновения симптомов воспаления и при отсутствии экссудата в суставе, что определялось по данным клинического и ультразвукографического обследования, проводили курс локального внутрисуставного инъекционного лечения комбинированным препаратом гиалуроната и сукцината натрия (Гиалуаль-АРТРО) 1,1 %; 2,0 ml; № 5. Инъекции выполняли под ультразвукографическим контролем с интервалом 7–10 дней. В течение первого года курс лечения повторяли 1 раз в 6 мес.

Использовали клинические, ультразвукографические, рентгенологические методы обследования, а также компьютерную томографию. Для оценки результатов лечения наблюдали за больными обеих клинических групп в динамике: через 3, 6 и 12 мес. после операции. Для клинической оценки результата лечения использовали характеристику болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функционального состояния голеностопного сустава методом подсчета баллов по шкале AOFAS для заднего отдела стопы. На основе рентгенологического обследования устанавливали признаки наличия и прогрессирования остеоартроза.

Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ) (Visual analog pain scale (VAS), Huskisson) является общепринятой в оценке степени болевого синдрома при многих патологических состояниях [7].

Функциональное состояние голеностопного сустава и стопы в динамике наблюдения рассчитывали по клинической 100-балльной шкале оценки функции стопы и голеностопного сустава американской ассоциации хирургии стопы AOFAS. Шкала включает объективные и субъективные клинические показатели. Основными ее критериями является боль, функция сустава и опороспособность конечности.

Чем лучше функциональный результат, тем больше сумма баллов приближается к 100. Если сумма баллов составляла не более 30, результат считали неудовлетворительным, от 31 до 70 — удовлетворительным, 70 и выше — хорошим.

Рентгенологическое обследование выполняли всем больным до начала лечения, в послеоперационном периоде соответственно через 3, 6 и 12 мес. Рентгенограммы выполняли в нагрузке в стандартных и при необходимости дополнительных проекциях. На рентгенограммах оценивали наличие костного сращения, изменения плотности костной ткани, наличие и распространенность краевых остеофитов, симметричность и степень сужения суставной щели, выраженность дегенеративно-дистрофических изменений в суставе (стадию остеоартроза по Kellgren & Lawrence) [1].

### Результаты и их обсуждение

Чем меньше была выраженность болевого синдрома по ВАШ и чем больше сумма баллов по шкале AOFAS приближалась к 100, тем лучше был функциональный результат. Чем меньше признаков дегенеративно-дистрофического процесса выявляли в голеностопном суставе, тем лучше были рентгенологические результаты лечения. Оценка результатов проведенного лечения приведена в таблице.

Анализ болевого синдрома по ВАШ показал, что через 3 мес. после операции у больных основной группы, получивших курс лечения с применением SAM-e и пятикратный курс внутрисуставной терапии комбинированным препаратом гиалуроната и сукцината, средний показатель боли составлял  $29,7 \pm 2,4$ , в то время как у пациентов из группы сравнения он составил  $41,2 \pm 1,5$ ; что почти в 1,5 раза больше. Через 6 мес. после лечения значительно уменьшился болевой синдром в обеих группах, что связано с получением полного курса медикаментозной терапии и реабилитации, активизацией пациентов, возможностью полной нагрузки и максимальным восстановлением активных движений в суставе. При этом болевой синдром в основной группе составил 16,2, а в сравниваемой группе — 27,7. Несмотря на уменьшение общей интенсивности болевого синдрома в обеих группах, пациенты, ранее получившие повторный курс SAM-e, оценили боль почти в два раза ниже, чем в группе сравнения. Аналогичная выразительная динамика уменьшения болевого синдрома наблюдалась и через 12 мес., причем в основной группе болевой синдром был меньше в 2,5 раза, чем в группе сравнения. Мы считаем, что такой результат удалось достичь благодаря применению S-аденозил-L-метионина в со-

**Таблица.** Общая клиническая оценка результатов проведенного лечения ( $M \pm m$ ) ( $n_1 = 25$ ;  $n_2 = 25$ )

Параметры оценки	Время обследования						
	через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.		
	Группы наблюдения						
	Основная $n_1$	Сравнения $n_2$	Основная $n_1$	Сравнения $n_2$	Основная $n_1$	Сравнения $n_2$	
Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), Huskisson	29,7 ± 2,4	41,2 ± 1,5**	16,2 ± 1,7**	27,7 ± 1,6**	8,2 ± 1,6**	18,3 ± 0,6*	
Средний показатель по шкале AOFAS для заднего отдела стопы (баллы)	41,8 ± 2,7	43,6 ± 2,9*	87,9 ± 3,1**	69,8 ± 3,6**	95,6 ± 1,2	73,6 ± 2,4**	
Выраженность посттравматических дегенеративных изменений в суставе (стадия ОА по Kellgren & Lawrence) у % больных	0	10,3 ± 0,8	2,8 ± 2,1**	9,6 ± 0,7	1,2 ± 0,4**	9,5 ± 1,1**	—
	I	79,7 ± 0,4	86,4 ± 0,9*	79,2 ± 1,4	75,1 ± 1,5*	80,2 ± 1,8*	74,8 ± 1,9*
	II	10,0 ± 1,3	10,8 ± 0,4	11,2 ± 1,7	15,3 ± 0,9*	10,3 ± 0,8	12,9 ± 1,2*
	III	—	—	—	8,4 ± 0,2*	—	12,3 ± 0,8*
	IV	—	—	—	—	—	—

Примечания: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  при сравнении в группах в динамике.

четании с повторным локальным внутрисуставным лечением комбинированным препаратом гиалуроната и сукцината натрия трехкратно (таблица).

Оценивая состояние голеностопного сустава по шкале AOFAS, обнаружили в основной группе больных достоверно лучшие функциональные результаты на сроках наблюдения. При этом в 6 мес. отмечено появление хороших результатов в группе больных, где применен SAM-e в комбинации с гиалуронатом и сукцинатом. Функциональная активность в этой группе была в 2,1 раза выше, чем в сравниваемой. В динамике наблюдения у пациентов основной клинической группы определяли достоверно более быстрый темп положительного роста функции голеностопного сустава и стопы. Через 12 мес. показатель функциональной активности больных основной группы достиг 95,6. В группе сравнения соответствующий показатель за 1 год составлял 73,6 (таблица).

Выраженность посттравматических дегенеративных изменений в суставе определяли, устанавливая стадию остеоартроза по классификации Kellgren & Lawrence, на основе наличия классических рентгенологических признаков — степени сужения суставной щели, ее асимметрии, определения степени и распространенности субхондрального остеосклероза, наличия и распространенности краевых остеофитов, деформации сустава и др. Установлено, что, несмотря на проводимое лечение, травматическое повреждение суставного хряща всегда приводило к развитию дегенеративных изменений в нем, а степень их выраженности определялась тяжестью повреждения. Так, в основной группе больных уже через 3 мес. после травмы у 79 % пациентов выявляли признаки остеоартроза I стадии, у 10 % — II и только у 11 % больных признаков заболевания не было. В то же время в группе сравнения признаки остео-

артроза отсутствовали лишь у 2,8 % пациентов, I стадия определялась у 86 %, а II у 11 %. Однако в динамике наблюдения оказалось, что у больных основной группы прогрессирование посттравматических изменений в голеностопном суставе было незначительным. Через год распределение больных осталось практически без изменений. В группе сравнения наблюдали отрицательную динамику и существенное прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в суставе. При этом через 6 мес. остеоартроз I стадии определили у 75 % больных, до 15 % увеличилось количество пациентов со II стадией и появилось 8,5 % больных с III стадией посттравматического остеоартроза. К 1 году в данной группе произошло хоть и незначительное, но отрицательное дальнейшее перераспределение результатов, сопровождавшееся увеличением больных остеоартрозом голеностопного сустава III стадии до 12,5 % (таблица).

## Выводы

Внутрисуставные переломы лодыжек сопровождаются повреждением суставного хряща, что всегда инициирует дегенеративно-дистрофические изменения в нем и становится причиной развития и быстрого прогрессирования остеоартроза. Это говорит об актуальности раннее примененного комплекса как общих, так и локальных мероприятий по сохранению суставного гиалинового хряща, а также стимуляции и оптимизации его репарации.

Исследования болевого синдрома, уровня функциональной активности голеностопного сустава и активности больных в основной и сравниваемой клинических группах достоверно показали преимущество применения S-аденозил-L-метионина, а также внутрисуставного введения комбинации гиалуроната и сукцината натрия с точки зрения

ефективності і динаміки зменшення болювого синдрому, швидкості відновлення двигальної активності і стійкості результату лікування.

Отсутствие отрицательной динамики прогрессирования посттравматических дегенеративно-дистрофических изменений в поврежденном суставе в основной клинической группе доказало эффективность S-аденозил-L-метионина в комбинации с гиалуронатом и сукцинатом для повышения анаболизма в поврежденном суставном гиалиновом хряще, стимуляции и оптимизации его репарации.

### Список литературы

1. Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування / О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, О. Е. Міхневич та ін.; за ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченка. — К.: Ленвіт, 2009. — 203 с.
2. Морфологічна оцінка профілактики та лікування післятравматичного остеоартрозу при застосуванні тіотриазоніну в експерименті / О. А. Бур'янов, А. Т. Бруско, Ю. Л. Соболевський та ін. // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2009. — № 1. — С. 30–37.
3. Структурно-функціональні порушення при експериментальному остеоартрозу та напрямки їх корекції / О. А. Бур'янов, І. С. Чекман, Т. М. Омельченко та ін. // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2007. — № 4. — С. 56–62.
4. Вплив хондроїтину сульфату на процес ліпопероксидації при лікуванні експериментального післятравматичного остеоартрозу / О. А. Бур'янов, І. С. Чекман, Т. М. Омельченко та ін. // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2007. — № 2. — С. 56–61.
5. Ванхальський С. Б. Гнойно-некротические осложнения после погружного и наружного остеосинтеза переломов / С. Б. Ванхальский, М. А. Северинцев, А. Н. Александров: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю каф. травматології і вертебології Харківської медичної академії післядипломної освіти. — Харків, 2003. — С. 228–231.
6. Виноградова Е. В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе / Е. В. Виноградова // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2000. — № 2. — С. 97.
7. Гайко Г. В. Остеоартроз — новий підхід до його профілактики / Г. В. Гайко, А. Т. Бруско, С. В. Лимар // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2005. — № 2. — С. 5–11.
8. Корж Н. А. Остеоартроз. Консервативная терапия / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
9. Роль ліпопероксидації у патогенезі експериментального післятравматичного остеоартрозу / М. І. Корпан, О. Шуфрід, О. А. Бур'янов та ін. // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — № 4. — С. 89–91.
10. Ролік О. В. Незрощення довгих кісток (аналіз, фактори ризику, лікувальна тактика) / О. В. Ролік, І. А. Засаднюк // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2005. — № 2. — С. 61–65.
11. Сафранюк В. М. Ускладнення при накістковому остеосинтезі переломів довгих кісток і ключиці / В. М. Сафранюк, Д. В. Власов, В. В. Стельмах // Травма. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 149–153.
12. Пат. 14624 Україна, МПК G 01 N 33/52. Спосіб визначення активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у біологічних субстратах / Стежка В. А.; заявник та патентовласник Інститут медицини праці АМН (UA). — № u200511755; заявл. 09.12.2005; опубл. 15.05.2006; Бюл. № 5.
13. Попков В. Л. Фармакотерапевтическая активность натрия сукцината, энергостима и мексидола. Применение в парадонтологии / В. Л. Попков, В. К. Леонтьев, П. А. Галенко-Ярошевский // Парадонтология. — 2009. — № 2. — С. 39–45.
14. Шестерня Н. А. Современные аспекты лечения внутри- и околоуставных переломов / Н. А. Шестерня // Медицина и здравоохранение. — Москва, 2009. — Вып. 2. — 83 с.
15. Яременко Д. А. Внутрисуставные повреждения нижних конечностей как причины стойкой утраты трудоспособности / Д. А. Яременко, Е. Г. Шевченко, В. Б. Таршиш // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — Приложение. — С. 46–47.
16. Buckwalter J. A. Articular cartilage and osteoarthritis / J. A. Buckwalter, H. J. Mankin, A. J. Grodzinsky // Instr. Course Lect. — 2005. — Vol. 54. — P. 465–480.
17. Cantoni G. L. The nature of the active methyl donor formed enzymatically from l-methionine and adenosinetriphosphate / G. L. Cantoni // J. Am. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74 (11). — P. 2942–2943.
18. Ciremor P. Osteoarthritis / P. Ciremor // Curr. Opin Rheumatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 450–455.
19. Cooper C. Topical NSAIDs in osteoarthritis / C. Cooper, K. M. Jordan // BMJ. — 2004. — Vol. 329, № 7461. — P. 304–305.
20. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. — Oxford, Clarendon Press, 1995. — 385 p.
21. Haskisson E. Effect of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis / E. Haskisson, H. Berry // J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 1941–1946.
22. Haskisson E. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee / E. Haskisson, S. Donnelly // Rheumatology. — 1999. — Vol. 38. — P. 602–607.
23. Parenteral S-adenosyl-methionine (SAME) in depression: literature review and preliminary data / P. G. Janicak, J. Lipinski, J. M. Davis et al. // Psychopharmacology bulletin. — 1989. — Vol. 25 (2). — P. 238–242.
24. S-Adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: A double-blind crossover trial / W. I. Najm, S. Reinsch, F. Hoehler et al. // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2004. — Vol. 5 (6). Article 6.
25. S-Adenosylmethionine (SAME). University of Maryland Medical Center (2004).