

Асептический некроз головки бедренной кости

Ю.С. Филатова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

И.Н. Соловьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

А.М. Груздев², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

В.В. Бобылева¹, <https://orcid.org/0009-0003-0673-8268>, vika-bobyleva@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Обсуждаются исторические аспекты изучения асептического некроза, а также вопросы терапии и ранней диагностики асептического некроза головки бедренной кости. Анализируются вопросы патогенеза и обсуждаются факторы, влияющих на его развитие. Так, считается, что ведущими факторами являются чрезмерное потребление алкоголя, глубоководное погружение и некоторые аутоиммунные заболевания. Также внимание уделяется долгосрочным последствиям инфекции COVID-19, при которой наблюдаются значительные осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, включая асептический некроз головки бедренной кости. Последствия инфекции могут быть спровоцированы как самим воспалительным процессом, так и как высоким риском осложнений на фоне терапии глюкокортикоидами. Представлена клиника асептического некроза головки бедренной кости и ее отличие от клиники остеоартрита. Отмечается важность ранней диагностики асептического некроза головки бедренной кости. Обсуждаются вопросы медикаментозной терапии, показания к ней и выбор препаратов согласно клиническим рекомендациям. Приводится клинический пример, который демонстрирует важность внимательного сбора жалоб и анамнеза у пациента молодого возраста с нетипичными болями в тазобедренных суставах, а также эффективность назначенной терапии. На конкретном примере продемонстрирована не только важность использования магнитно-резонансной томографии в диагностике асептического некроза головки бедренной кости, но и эффективность и безопасность терапии. Обсуждается возможный синергизм и плейотропные эффекты назначенной терапии. Сделан акцент на важности дальнейших исследований для разработки показаний и критериев эффективности терапии асептического некроза головки бедренной кости.

Ключевые слова: аваскулярный некроз, COVID-19, диагностика, асептический некроз головки бедренной кости, магнитно-резонансная томография, оссеин-гидроксипатитный комплекс, хондроитина сульфат, синергизм терапии

Для цитирования: Филатова ЮС, Соловьев ИН, Груздев АМ, Бобылева ВВ. Асептический некроз головки бедренной кости. *Медицинский совет.* 2024;18(3):150–157. <https://doi.org/10.21518/ms2024-066>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aseptic necrosis of the femoral head

Yulia S. Filatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>, giper75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev², <https://orcid.org/0009-0004-0771-7693>, alexey.gruzdev1985@gmail.com

Viktoria V. Bobyleva¹, <https://orcid.org/0009-0003-0673-8268>, vika-bobyleva@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia

Abstract

The article discusses the historical aspects of the study of aseptic necrosis, as well as the issues of therapy and early diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head. The authors raise the issues of pathogenesis and discuss the factors influencing its development. So it is believed that the leading factors are excessive alcohol consumption, deep-sea diving and some autoimmune diseases. Attention is also paid to the long-term consequences of COVID-19 infection, in which significant complications from the musculoskeletal system are observed, including aseptic necrosis of the femoral head. The consequences of infection can be triggered both by the inflammatory process itself and as a high risk of complications during glucocorticosteroid therapy. The article focuses on the clinic of aseptic necrosis of the femoral head and its difference from the clinic of osteoarthritis. As well as the importance of early diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head. The article discusses the issues of drug therapy, indications for it and the choice of drugs. The article provides a clinical example that demonstrates the importance of careful collection of complaints and anamnesis in a young patient with atypical hip pain, as well as the effectiveness of prescribed therapy according to clinical recommendations. A specific example demonstrates not only the importance of using magnetic resonance imaging in the diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head, but also the effectiveness and safety of therapy. The possible synergism and pleiotropic effects of the prescribed therapy are also discussed. The emphasis is on the importance of further research to develop indications and criteria for the effectiveness of therapy for aseptic necrosis of the femoral head.

Keywords: avascular necrosis, COVID-19, diagnosis, femoral head aseptic necrosis, magnetic resonance imaging, osseine-hydroxyapatite complex, chondroitin sulfate, synergism of therapy

For citation: Filatova YuS, Solovyov IN, Gruzdev AM, Bobyleva VV. Aseptic necrosis of the femoral head. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):150–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-066>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) берет свое начало в 1830 г., когда Жан Кривелье, французский анатом и патолог, описал некроз как позднее осложнение травмы бедра. Он предположил, что причиной некроза было повреждение сосудов [1]. В начале и середине XX в. были выявлены различные нетравматические факторы, вызывающие заболевание или участвующие в его развитии. Эту патологическую форму называли аваскулярным некрозом, ишемическим некрозом или АНГБК. В 1913 г. у дайверов были обнаружены остеонекротические поражения, и это заболевание было известно как кессонная болезнь, а позже – как дисбарический остеонекроз. Остеонекроз у пациентов с серповидноклеточной анемией был описан в 1960-х гг. F.A. Chandler назвал это заболевание ишемической болезнью бедра, считая, что эмболия, по-видимому, играла центральную роль в развитии нетравматического некроза ГБК у пациентов с гемоглобинопатиями и дисбарическим остеонекрозом. В 1962 г. был зарегистрирован первый случай нетравматического некроза ГБК после применения кортикостероидов. К 1970-м гг. было известно, что у людей с чрезмерным употреблением алкоголя частота нетравматического некроза ГБК увеличивалась. В 1970-е и 1980-е гг. сообщалось о нетравматическом некрозе ГБК после лучевой терапии органов малого таза.

В 1992 г. Комитет по номенклатуре и стадированию Ассоциации костных исследований кровообращения (ARCO) согласился использовать термин «остеонекроз» в качестве единой терминологии для обозначения некротических поражений ГБК [2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез и этиология нетравматического некроза головки бедра до конца не изучены, тем не менее существует ряд доказанных факторов, влияющих на его развитие. У большинства пациентов они взаимодействуют и играют совместную роль в патогенезе [3]. Генетические факторы способствуют гиперкоагуляции/гипофибринолизу и (или) гипоангиогенезу, дефициту белка C и S [4, 5], мутации в факторе V Лейден или гене протромбина 20210A [4], полиморфизму гена-ингибитора активатора плазминогена-1 и снижению его активности [6]. Известно, что 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза связана с гиперкоагуляцией [6], а полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и фактора роста эндотелия сосудов нарушает ангиогенез и связан с асептическим некрозом [7].

Применение кортикостероидов и злоупотребление алкоголем являются хорошо известными факторами риска

АНГБК. Кроме того, курение, системная красная волчанка, дисбарические расстройства, лучевая терапия органов малого таза, химиотерапевтические средства для лечения лейкемии и других миелоидных заболеваний, серповидноклеточная анемия, болезнь Гоше, ВИЧ-инфекция и панкреатит известны как факторы риска или сопутствующие состояния при АНГБК [8–10].

Несмотря на то что кортикостероиды и алкоголь являются ведущими причинами АНГБК, не существует единых критериев для классификации болезни, ассоциированной с кортикостероидами и алкоголем. Ряд авторов в этих случаях особую роль в развитии АНГБК отводят системному остеопорозу и локальному повышению резорбции костной ткани [11]. О роли нарушений кальций-фосфорного обмена в возникновении АНГБК свидетельствует развитие остеонекроза ГБК на фоне болезни Олбрайта [12]. Ряд исследователей рассматривают повышение резорбции костной ткани в очаге поражения как ключевой момент патогенеза АНГБК [13, 14]. Связь АНГБК с нарушением равновесия между костеобразованием и резорбцией с превалированием последней подтверждается данными гистоморфометрии при экспериментально вызванном асептическом некрозе [14, 15]. Эти отклонения снижают прочность кости, что при нагрузке приводит к увеличению количества микропереломов трабекул, которые сдавливают мелкие сосуды [16]. Как следствие механического сдавления сосудистого русла возникает венозный, а затем и артериальный стаз, что определяется при измерении внутрикостного давления и интрамедуллярной венографии. Снижение кровотока на фоне повышенного костномозгового давления характерно для ранних стадий асептического некроза [17, 18]. Случаи АНГБК у беременных и рожениц [19] также связывают со снижением прочностных свойств ГБК из-за повышения резорбции костной ткани вследствие гормональной перестройки и увеличения нагрузки на суставы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В США этим заболеванием ежегодно страдают более 10 000 новых пациентов, на его долю приходится до 10% от общего числа эндопротезирований тазобедренного сустава [20]. В Южной Корее ежегодная заболеваемость АНГБК увеличилась с 9870 в 2002 г. до 18 691 в 2006 г. [21]. Ежегодный показатель заболеваемости в Японии составлял 1,91 на 100 000 чел., а ежегодная заболеваемость оценивалась более чем в 2400 случаев в период с 2010 по 2013 г. [22]. В Китае совокупное число пациентов с АНГБК достигло 8,12 млн чел. в 2013 г. [23]. В Российской Федерации от 1,2 до 4,7% всей

патологии тазобедренных суставов приходится на АНГБК. В 75% случаев данная патология имеет двусторонний характер. Мужчины болеют в 5–6 раз чаще и в более молодом возрасте – 30–45 лет [24].

COVID-19 И АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ

Во время пандемии COVID-19 возникли опасения по поводу долгосрочных последствий инфекции, особенно для опорно-двигательного аппарата. У пациентов с COVID-19 системное воспаление имеет большое значение для патологий костей и тканей суставов. Было показано, что цитокины, стимулируемые вирусом, оказывают пагубное воздействие на костную ткань. Кроме того, кортикостероиды, которые обычно назначают госпитализированным пациентам с COVID-19, также могут оказывать на нее негативное влияние [25, 26]. Было установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются значительные осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата, включая АНГБК, которые могут быть спровоцированы как самим воспалительным процессом, так и высоким потреблением глюкокортикоидов и микроэмболией, приводящей к некрозу костей. Поэтому рекомендуются дальнейшие исследования и долгосрочное наблюдение [27].

По данным исследования, проведенного К.Н. Коо et al., было установлено, что средняя продолжительность от начала лечения стероидами до появления симптомов АНГБК составила 132,8 дня. Примерно у 1/3 обследованных пациентов после легкой инфекции наблюдался остеонекроз ГБК легкой степени тяжести, при этом 2/3 из них проходили терапию кортикостероидами, получая минимальную дозу дексаметазона (40 мг/сут) в течение средней продолжительности – 14,6 дня [28, 29]. Анализируя данные исследований, можно сказать, что существует четкая связь между лечением стероидами у лиц с COVID-19 и повышенным риском АНГБК после инфекции. Кроме того, повышенная дозировка и увеличенная продолжительность стероидной терапии у пациентов с COVID-19 коррелируют с повышенной вероятностью развития АНГБК. К сожалению, в литературе нет точных данных, подтверждающих широко распространенный протокол скрининга для пациентов с COVID-19 в анамнезе. Тем не менее индивидуальный скрининг под руководством лечащего врача пациента, несомненно, необходим, особенно у лиц из группы высокого риска, которые в анамнезе применяли стероиды во время лечения COVID-19. По данным Н. Dolat Abadi et al., необходимо дополнительное исследование для установления точного риска развития АНГБК у пациентов с COVID-19, которые проходили или проходят в настоящее время терапию глюкокортикоидами [30].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Особенностью АНГБК является то, что болеют в основном молодые работоспособные люди (средний возраст 33–45 лет, соотношение мужчин и женщин 3 : 1). Пациенты указывают на боль в области сустава, ее усиление при

активных и пассивных движениях и осевой нагрузке [31]. В отличие от остеоартрита, при асептическом некрозе выраженность болевого синдрома значительно превалирует над клиническим статусом и не соответствует выраженности изменений на рентгенограмме. Боль начинается внезапно, часто на фоне полного благополучия. В анамнезе нередко есть указания на повышенную нагрузку на сустав за 1–2 дня до возникновения болевого синдрома. Эффект от приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) кратковременный или отсутствует. Клиническая картина при других локализациях асептического некроза костей не имеет ярко выраженных особенностей, поэтому диагноз ставится после выполнения дополнительных исследований.

Согласно данным ARCO, Общества врачей и фундаментальных ученых, изучающих костное кровообращение и связанные с ним заболевания [32], диагностика проводится на основании инструментальных методов исследования – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рентгенографию следует проводить всем пациентам с болью в суставе, она позволяет поставить диагноз на поздней стадии остеонекроза, выявить перелом кости и сопутствующий остеоартрит сустава. При отсутствии рентгенологических изменений в суставе следует выполнять МРТ-исследование, которое позволяет выявить остеонекроз на ранней (дорентгенологической) стадии. Специальной подготовки к исследованию не требуется. Диагноз может быть поставлен на основании данных рентгенографии или МРТ. В случае невозможности выполнения МРТ-диагностики или проведения дифференциальной диагностики и уточнения стадии заболевания выполняется компьютерная томография. Выполнение скинтиграфии нецелесообразно в рутинной практике, а только для проведения дифференциальной диагностики сложных случаев [32].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Консервативное лечение АНГБК направлено на улучшение функции тазобедренного сустава, предотвращение разрушения ГБК, облегчение боли и отсрочку некротических изменений [33]. Неоперативное лечение в основном предназначено для ранних стадий заболевания у пациентов без травм в анамнезе. Обычно результаты визуализации соответствуют стадиям 0 и 1 по шкале Штейнберга [34]. На сегодняшний день для замедления или обращения вспять прогрессирования заболевания были опробованы различные фармакологические средства, включая эноксапарин, статины, бисфосфонаты, илопрост и ацетилсалициловую кислоту [35–39].

В первые месяцы после постановки диагноза в качестве препарата, содержащего кальций, рекомендуется использовать комплексный препарат Остеогенон (международное название – оссеин-гидроксипатитный комплекс) в дозе 2–4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [40], уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5). Быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов

после приема препаратов, содержащих кальция карбонат [41], может стать причиной отложения кальция в сосудах и почках. Альтернативой препаратам, содержащим кальция карбонат, в таком случае может быть Остеогенон, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), а его всасывание в этом случае идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция [42]. Остеогенон, кроме того, содержит оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком (TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), IGF (инсулиноподобный фактор роста) I и II), остеокальцином и коллагеном 1-го типа. Проведены сравнительные исследования Остеогенона и препаратов, содержащих кальция карбонат, при изучении влияния на сохранение минеральной плотности костной ткани [43, 44]. Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема препаратов, содержащих кальция карбонат, не нашли подтверждения [45, 46], хотя K. Michaëlsson et al. показано [46], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потреблении кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг, что особенно актуально у пациентов с АНГБК, у которых риск кардиоваскулярной патологии в 5 раз выше, чем у пациентов с остеоартритом [47]. Также в исследовании было продемонстрировано, что Остеогенон более эффективен, чем карбонат кальция, для предотвращения потери костной массы у женщин в перименопаузе и обладает лучшей переносимостью. Поскольку суточная доза кальция была выше в группе принимавших карбонат кальция, различия могут быть связаны с содержанием соединения оссеина в Остеогеноне [48].

Также в метаанализе, проведенном C. Castelo-Branco et al., было продемонстрировано, что Остеогенон более эффективен, чем добавки кальция, в поддержании костной массы у женщин в постменопаузе и при различных состояниях, связанных с потерей костной массы. Кроме того, Остеогенон улучшает болевые симптомы и ускоряет консолидацию переломов у пациентов с остеопенией или остеопорозом. Авторы приходят к выводу, что оссеин-гидроксиапатит-комплекс значительно эффективнее в предотвращении потери костной массы, чем карбонат кальция [49].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На приеме пациент, 38 лет, с жалобами на боли в правом тазобедренном суставе постоянного характера (не зависящие от физической нагрузки и состояния покоя). Из анамнеза известно, что боли появились относительно остро неделю назад, через 3 дня после возвращения с отдыха, где занимался дайвингом. Самостоятельный прием НПВС в терапевтических дозировках не привел к купированию боли. Также при уточнении анамнеза выяснилось, что пациент за 3 мес. до поездки переболел подтвержденной инфекцией COVID-19, для лечения которой использовались глюкокортикоиды.

На рентгенограмме, предоставленной на приеме, патологических изменений обнаружено не было.

Учитывая особенности болевого синдрома, а именно стойкость, независимость боли от движения, отсутствие стартовых болей, плохую купируемость НПВС в терапевтической дозировке, а также анамнез заболевания (острое начало, предшествующее ему глубоководное погружение, перенесенная ранее инфекция COVID-19 и терапия глюкокортикоидами) и отсутствие изменений на рентгенограмме, с целью исключения АНГБК пациенту было рекомендовано МРТ-исследование тазобедренного сустава.

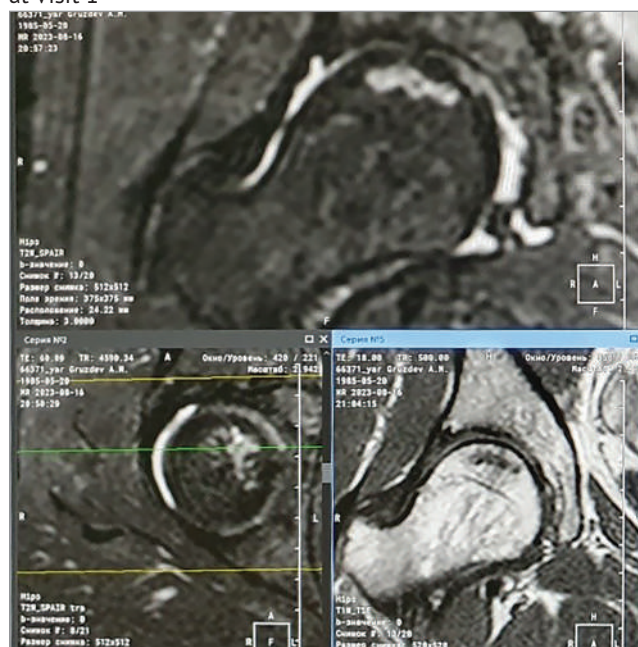
По данным МРТ (рис. 1) был обнаружен фокус неоднородного патологического МРТ-сигнала от костного мозга с извитой двойной демаркационной линией с локализацией в переднем секторе ГБК размером 2,3 × 0,7 см и неравномерное истощение хряща.

На основании данных МРТ пациенту был поставлен основной диагноз «АНГБК 2-й стадии» и сопутствующий – «остеоартрит тазобедренного сустава». Назначен Остеогенон по 3 таблетки в сутки в течение 6 мес. с МРТ-контролем через 3 мес. Также, учитывая наличие остеоартрита тазобедренных суставов, согласно клиническим рекомендациям по его лечению [50] пациенту рекомендован прием хондроитина сульфата (ХС), а учитывая пожелания пациента в использовании пероральных форм, был рекомендован Структум по 1 капсуле 2 раза в день. Так как при обследовании уровень витамина D у пациента соответствовал нормальным значениям (52,41 нг/мл), были рекомендованы поддерживающие дозы – 2000 МЕ в сутки [51].

Назначение Структума обусловлено доказанными фармакологическими свойствами ХС – уменьшением воспалительных процессов за счет механизмов торможения

● **Рисунок 1.** МРТ-картина асептического некроза головки бедренной кости на момент первого визита

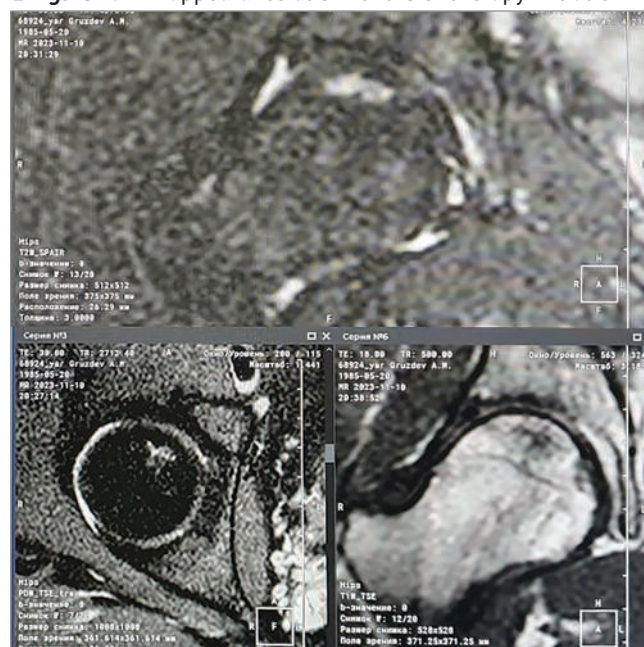
● **Figure 1.** MRI appearance of femoral head aseptic necrosis at Visit 1



активации провоспалительного транскрипционного фактора – ядерного фактора κB (NF- κB), что влияет на такие важные маркеры воспаления, как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и С-реактивный белок. В результате снижается интенсивность воспаления, боли и улучшается функция суставов [52]. К основным фармакологическим эффектам ХС также относится замедление прогрессирования дегенеративных процессов в суставах, противовоспалительный (стимуляция синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, уменьшение катаболической активности хондроцитов, ингибирование синтеза индукторов, повреждение матрикса хрящевой ткани), обезболивающий и структурно-модифицирующий

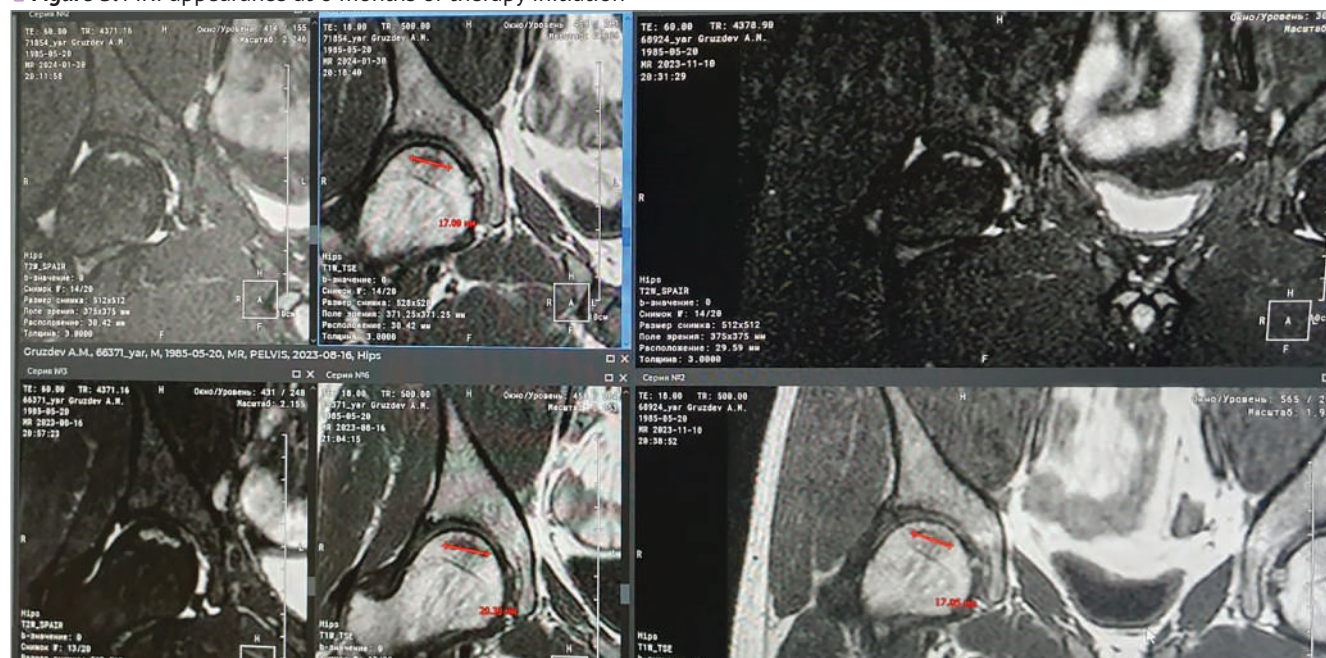
● **Рисунок 2.** МРТ-картина через 3 месяца терапии

● **Figure 2.** MRI appearance at 3 months of therapy initiation



● **Рисунок 3.** МРТ-картина через 6 месяцев терапии

● **Figure 3.** MRI appearance at 6 months of therapy initiation



эффект с улучшением функции сустава, поддержание структурной целостности костной ткани, хрящей и сухожилий [53, 54]. Также в назначении ХС в данной клинической ситуации мы опирались на последние исследования, продемонстрировавшие важные плеiotропные эффекты ХС. Так, в исследовании QiSS было доказано, что ХС может регулировать костный обмен, увеличивать минеральную плотность костной ткани крыс [55].

Через 3 мес. терапии пациент отмечал полное отсутствие боли в суставах, переносимость терапии была хорошей. На повторном МРТ (рис. 2) отмечалось уменьшение размера дефекта до $1,7 \times 0,3$ см. Так как отмечалась положительная динамика, но при сохранении дефекта, было решено продолжить терапию с МРТ-контролем через 3 мес. При МРТ, проведенной через 6 мес. терапии (рис. 3), не отмечено динамики по сравнению с предыдущим МРТ.

Учитывая острое начало боли в суставах и особенности болевого синдрома, отсутствие изменений на рентгенограмме, а также молодой возраст, наличие нескольких факторов риска развития АНГБК, с целью уточнения диагноза пациенту было проведено МРТ-исследование сустава. Терапия была назначена согласно клиническим рекомендациям [50]. Мы считаем, что назначение Остеогенона и Структума в данной клинической ситуации является обоснованным, так как основные механизмы и плеiotропные эффекты препаратов могут оказывать синергическое действие на течение данной сочетанной патологии, что и было продемонстрировано в клиническом примере. На наш взгляд, выбранная тактика медикаментозной терапии может быть рекомендована в аналогичных клинических ситуациях. Отсутствие динамики на 3-м визите (через 6 мес. терапии) может быть объяснено либо замедлением процесса восстановления костной ткани, либо его завершением, что можно подтвердить повторным МРТ-исследованием через 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АНГБК – относительно редкая патология, и ее патогенез недостаточно изучен. В настоящий момент вопросы ранней диагностики АНГБК остаются актуальными, особенно после пандемии COVID-19. Данная инфекция является высоким фактором риска развития АНГБК посредством как воспалительных процессов и механизмов тромбообразования, так и отдаленных последствий глюкокортикоидной терапии. Также для ранней постановки диагноза важен тщательный сбор анамнеза и уточнение факторов, влияющих на развитие АНГБК (предшествующая инфекция, терапия глюкокортикоидами, дайвинг и т. д.). Самым информативным методом диагностики и контроля динамики на фоне терапии остается МРТ. При отсутствии показаний к оперативному лечению медикаментозная терапия становится приоритетной.

Назначение Остеогенона и его эффективность в данной клинической ситуации обусловлены ранней постановкой диагноза и незначительностью размеров дефекта.

При обнаружении сопутствующей патологии в виде остеоартрита суставов важным является назначение препаратов из группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Выбор терапии в пользу ХС обусловлен не только его эффективностью и безопасностью в терапии остеоартроза, но и данными последних экспериментальных исследований, доказывающих восстановление минеральной плотности кости на фоне терапии ХС. Синергизм действия Остеогенона и Структума в этой клинической ситуации был подтвержден уменьшением дефекта на фоне терапии по данным МРТ. При дальнейшем изучении плейотропных действий ХС на минеральную плотность костной ткани возможно его внесение в рекомендации по лечению АНГБК. Также мы считаем, что необходимо проведение новых исследований для уточнения дозировки и определения критериев длительности терапии АНГБК в разных клинических ситуациях.



Поступила / Received 05.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2024

Принята в печать / Accepted 26.02.2024

Список литературы / References

- Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1960;174:966–971. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.03030080028005>.
- Dhillon M, Kumar V, Kumar P. Avascular Necrosis of the Hip: Historical Perspective. In: Kumar P, Aggarwal, S, Kumar V (eds). *Insights into Avascular Necrosis of the Femoral Head*. Singapore: Springer; 2023, pp. 13–21. https://doi.org/10.1007/978-981-99-1346-6_2.
- Mont MA, Salem HS, Piuze NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today?: A 5-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(12):1084–1099. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.01271>.
- Björkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Rünow A, Benoni G. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;425:168–172. <https://doi.org/10.1097/00003086-200408000-00023>.
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:251–255. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15187864/>.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;386:19–33. <https://doi.org/10.1097/00003086-200105000-00004>.
- Kim TH, Hong JM, Lee JY, Oh B, Park EK, Lee CK et al. Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(3):287–291. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.017>.
- Rueda JC, Duque MA, Mantilla RD, Iglesias-Gamarra A. Osteonecrosis and antiphospholipid syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(3):130–132. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819dbd20>.
- Li H, Zhang J, He JW, Wang K, Wang GS, Jiang N et al. Symptomatic osteonecrosis of the femoral head after adult orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(14):2422–2426. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.14.004>.
- Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):177–182. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1597-9>.
- Varoga D, Drescher W, Pufe M, Groth G, Pufe T. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(12):3273–3282. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1076-3>.
- Lewington MR, El-Hawary R. Legg-Calve-Perthes disease in a patient with Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2):450–455. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00153>.
- Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Bauss F, Kim HK. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):93–100. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060817>.
- Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res*. 2006;21(12):1946–1954. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060905>.
- Yang J, Wang L, Xu Y, Fan K, Wang J. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopoly-saccharide and methylprednisone. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2008;22(3):271–275. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396701/>.
- Steffen RT, Athanasou NA, Gill HS, Murray DW. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(6):787–793. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B6.23377>.
- Смирнов АВ. Дифференциальная рентгенологическая диагностика изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2010;4(4):83–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-643>.
- Смирнов АВ. Differential radiological diagnosis of changes in the joints of the hands and distal feet in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2010-643>.
- Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am*. 1985;16(4):635–654. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)30432-6](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)30432-6).
- Ugwonali OF, Sarkissian H, Nercessian OA. Bilateral osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy: four new cases and a review of the literature. *Orthopedics*. 2008;31(2):183. <https://doi.org/10.3928/01477447-20080201-36>.
- Mont MA, Cherian JJ, Sierra RJ, Jones LC, Lieberman JR. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(19):1604–1627. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00071>.
- Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty*. 2009;24(8):1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.022>.
- Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):278–281. <https://doi.org/10.47360/14397595.2014.932038>.
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ et al. Prevalence of Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head and its Associated Risk Factors in the Chinese Population: Results from a Nationally Representative Survey. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(21):2843–2850. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.168017>.
- Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):637–645. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-637-645>.
- Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):637–645. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-637-645>.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
- Shen J, Liang BL, Zeng QS, Chen JY, Liu QY, Chen RC, Zhong NS. Report on the investigation of lower extremity osteonecrosis with magnetic resonance imaging in recovered severe acute respiratory syndrome in Guangzhou. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84(21):1814–1817. (In Chinese) Available at: <https://rs.yiigle.com/cmaid/109604>.

27. Sinha PR, Mallick N, Sahu RL. Avascular Necrosis of the Hip after the COVID-19 Pandemic. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(Suppl. 1):S661–S664. <https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs.87.23>.
28. Koo KH, Mont MA, Cui Q, Hines JT, Yoon BH, Novicoff WM et al. The 2021 Association Research Circulation Osseous Classification for Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head to Computed Tomography-Based Study. *J Arthroplasty.* 2022;37(6):1074–1082. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.02.009>.
29. Dhanasekararaja P, Soundarrajan D, Kumar KS, Pushpa BT, Rajkumar N, Rajasekaran S. Aggressive Presentation and Rapid Progression of Osteonecrosis of the Femoral Head After COVID-19. *Indian J Orthop.* 2022;56(7):1259–1267. <https://doi.org/10.1007/s43465-022-00635-2>.
30. Dolat Abadi H, Parsa A, Stelzer J, Anz A, Ebrahimzadeh MH, Bagheri F et al. Screening for Femoral Head Osteonecrosis Following COVID-19: Is It Worth It? *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11(12):731–737. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2023.73742.3414>.
31. Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(6):1761–1770. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0086>.
32. Pivec R, Johnson AJ, Harwin SF, Mont MA. Differentiation, diagnosis, and treatment of osteoarthritis, osteonecrosis, and rapidly progressive osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(2):118–125. <https://doi.org/10.3928/01477447-20130122-04>.
33. Tripathy SK, Goyal T, Sen RK. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts. *Indian J Orthop.* 2015;49(1):28–45. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.143911>.
34. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85–97. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>.
35. Chotanaphuti T, Thongprasert S, Laorueangthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(10):1326–1330. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350415/>.
36. Agarwala S, Shetty V, Karumuri LK, Vijayvargiya M. Patellar Resurfacing versus Nonresurfacing with Patelloplasty in Total Knee Arthroplasty. *Indian J Orthop.* 2018;52(4):393–398. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_512_16.
37. Lee YK, Ha YC, Cho YJ, Suh KT, Kim SY, Won YY et al. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(14):1142–1148. <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01157>.
38. Albers A, Carli A, Routy B, Harvey EJ, Séguin C. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study. *Can J Surg.* 2015;58(3):198–205. <https://doi.org/10.1503/cjs.016814>.
39. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C et al. Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthop Rev (Pavia).* 2016;8(1):6150. <https://doi.org/10.4081/or.2016.6150>.
40. Родионова СС, Колондаев АФ, Соколов ВА, Марков СА. Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2022;8(4):41–45. <https://doi.org/10.17816/vto100413>.
41. Родионова СС, Колондаев АФ, Соколов ВА, Марков СА. Experience in the use of osteogenon in traumatology and orthopedics. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2022;8(4):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto100413>.
42. Heaney RP. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *J Nutr.* 2003;133(4):1224–1226. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1224>.
43. Buclin T, Jacquet AF, Burckhardt P. Absorption intestinale de gluconate de calcium et de complexe osseino-minéral: évaluation par des dosages conventionnels. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116(50):1780–1783. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3026039/>.
44. Fernández-Pareja A, Hernández-Blanco E, Pérez-Maceda JM, Riera Rubio VJ, Palazuelos JH, Dalmau JM. Prevention of osteoporosis: four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):227–232. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727040-00001>.
45. Castelo-Branco C, Ciria-Recasens M, Cancelo-Hidalgo MJ, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Carbonell-Abelló J et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause.* 2009;16(5):984–991. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a1824e>.
46. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):567–580. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2224-2>.
47. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228. <https://doi.org/10.1136/bmj.f228>.
48. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Cardiovascular and Cerebrovascular Events Are Associated With Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476(4):865–874. <https://doi.org/10.1007/s11999-0000000000000161>.
49. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ, Palacios S, Ciria-Recasens M, Fernández-Pareja A, Carbonell-Abella C et al. Efficacy and safety of ossein-hydroxyapatite complex versus calcium carbonate to prevent bone loss. *Climacteric.* 2020;23(3):252–258. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1685488>.
50. Castelo-Branco C, Dávila Guardia J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. *Climacteric.* 2015;18(1):29–37. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929107>.
51. Тихилов РМ, Лиля АМ, Кочиш АЮ, Алексеева ЛИ, Шубняков ИИ, Денисов АО и др. *Коксартроз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1.
52. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
53. Пигарова ЕА, Rozhinskaya LY, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
54. Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА, Шаров МН, Бокова ИА, Прокофьева ЮС и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):87–95. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95>.
55. Шавловская ОА, Сарвилина ИВ, Громова ОА, Шаров МН, Бокова ИА, Прокофьева ЮС et al. Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):87–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95>.
56. Сарвилина ИВ, Данилов АВ. Сравнительный анализ применения симптоматических препаратов замедленного действия, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, у пациентов с неспецифической болью пояснично-крестцовой локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(1):81–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230181>.
57. Сарвилина ИВ, Данилов АВ. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(1):81–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230181>.
58. Филатова ЮС, Соловьев ИИ. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет.* 2023;13(1):157–164. <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.
59. Филатова ЮС, Соловьев ИИ. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;13(1):157–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-251>.
60. Qi SS, Shao ML, Sun Z, Chen SM, Hu YJ, Li XS et al. Chondroitin Sulfate Alleviates Diabetic Osteoporosis and Repairs Bone Microstructure via Anti-Oxidation, Anti-Inflammation, and Regulating Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:759843. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.759843>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев, А.М. Груздев
 Написание текста – Ю.С. Филатова
 Сбор и обработка материала – Ю.С. Филатова, И.Н. Соловьев
 Обзор литературы – В.В. Бобылева
 Анализ материала – Ю.С. Филатова
 Редактирование – Ю.С. Филатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.С. Филатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Study concept and design – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov, Alexey M. Gruzdev
 Text development – Yulia S. Filatova

Collection and processing of material – Yulia S. Filatova, Igor N. Solovyov

Literature review – Viktoria V. Bobyleva

Material analysis – Yulia S. Filatova

Editing – Yulia S. Filatova

Approval of the final version of the article – Yulia S. Filatova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-ревматолог, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; y.s.filatova@mail.ru

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач – травматолог-ортопед, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; giper75@mail.ru

Груздев Алексей Михайлович, врач ультразвуковой диагностики, Центр диагностики и профилактики плюс; 150003, Россия, Ярославль, пр. Ленина, д. 33; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Бобылева Виктория Владимировна, студент лечебного факультета, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; vika-bobyleva@mail.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Rheumatologist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Igor N. Solovyov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Traumatologist-Orthopedist, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; giger75@mail.ru

Alexey M. Gruzdev, Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Diagnostics and Prevention Plus; 33, Lenin Ave., Yaroslavl, 150003, Russia; alexey.gruzdev1985@gmail.com

Viktoria V. Bobyleva, Student of the Medicine Faculty, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; vika-bobyleva@mail.ru