

Факторный анализ биохимических и клинических показателей асептического некроза головки бедренной кости

С.В. Бородин⁴, Е.Е. Волков¹, М.В. Гордеев², А.П. Голощапов⁵

¹Общество с ограниченной ответственностью "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия

²Башкирское Республиканское отделение

Национальной профессиональной ассоциации специалистов народной медицины и оздоровительных практик, г. Уфа, Россия

³Государственное автономное научное учреждение «Институт стратегических исследований Республики Башкортостан», г. Уфа, Россия

⁴Федеральное государственное казенное учреждение

"Консультативно-диагностический центр Генерального Штаба Вооруженных сил Российской Федерации", г. Москва, Россия

Factor analysis of biochemical and clinical indicators of aseptic necrosis of the femoral head

S.V. Borodin⁴, E.E. Volkov¹, M.V. Gordeev², A.P. Goloshchapov⁵

¹Medical Center HuangDi LLC, Moscow, Russian Federation

²Bashkir Republican Branch of the National Professional Association of Specialists of Traditional Medicine and Wellness Practices, Ufa, Russian Federation

³State Autonomous Scientific Institution "Institute of Strategic Studies of the Republic of Bashkortostan", Ufa, Russian Federation

⁴Federal state institution "Consultative and diagnostic center of the General Staff of Armed forces of the Russian Federation", Moscow, Russian Federation

Введение. Изучение патогенеза и улучшение диагностики асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) является одной из актуальных проблем восстановительной ортопедии. АНГБК является полиэтиологичным заболеванием, при котором происходит локальное усиление резорбтивной активности остеокластов и угнетение активности мезенхимальных клеток и остеобластов, что приводит к значительной потере костной ткани. В данной связи нам представляются актуальными исследования биохимических и клинических маркеров костной резорбции и ремоделирования как диагностических критериев АНГБК. **Цель.** Выявление связи некоторых биохимических показателей метаболизма костной ткани, отражающих баланс процессов резорбции-ремоделирования, с клиническими (пол, возраст, T- и Z-критерии), особо уделяя внимание оценке степени дефицита витамина Д у пациентов с АНГБК. **Материалы и методы.** В клинико-биохимическое исследование было включено 195 человек с верифицированным диагнозом «асептический некроз головки бедренной кости», ранее не получавших препаратов витамина Д. Из них 87 мужчин и 108 женщин в возрасте от 18 до 88 лет. **Результаты.** В ходе проведенного исследования среди лиц с диагнозом «асептический некроз головки бедренной кости» у 69,7 % выявлена недостаточность витамина Д различной степени тяжести. Распространенность недостаточности витамина Д среди мужчин (71,2 %) оказалась больше, чем у женщин (68,5 %) ($p = 0,02$). Среднее содержание витамина Д составило у женщин 26,5 нг/мл, у мужчин 26,7 нг/мл, что ниже принятого оптимального уровня (> 30 нг/мл). Кроме того, недостаточная обеспеченность витамином Д женщин в до- и постменопаузальном периоде оказалась практически равной (68 % и 68,7 %). У мужчин старше 50 лет отмечается такая же тенденция: Д-дефицит встречается у 64,6 % мужчин до 50 лет и у 75,9 % после 50 лет ($p = 0,12$). Наиболее значимыми по величине и частоте факторных связей с клиническими характеристиками явились биохимические показатели Ca^{2+} , (25ОН)D и 1,25(ОН)2D у женщин и паратгормон, остеокальцин, ДПД – у мужчин. **Обсуждение.** При ранжировании биохимических показателей по частоте связей с клиническими характеристиками у женщин наиболее значимыми явились показатели содержания Ca^{2+} , (25ОН)D и 1,25(ОН)2D, у мужчин – паратгормона, остеокальцина и ДПД. Из клинических характеристик наиболее связанным с биохимическими показателями оказался возраст у женщин. В данном случае возраст коррелирует с содержанием Ca^{2+} , Ca, паратгормона, ДПД. Можно предположить, что это обусловлено биологическими особенностями старения женского организма (менопауза, остеопороз). **Заключение.** Проведение факторного анализа позволило определить основные группы параметров, влияющих на вариацию клинико-биохимических показателей в группах женщин и мужчин с диагнозом АНГБК, а также выявить связи между биохимическими показателями и их клинической характеристикой. Указанное обстоятельство позволяет проводить комплексную и дифференцированную оценку метаболических нарушений и обосновывать рациональную тактику лечения.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, витамин Д, биохимические показатели

Introduction The study of pathogenesis and improving the diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) is one of the challenging problems of regenerative orthopedics. ANFH is a polyetiologic disease characterized by a local increase in the resorption activity of osteoclasts along with inhibition of activity of mesenchymal cells and osteoblasts, which lead to a significant loss of bone tissue. In this connection, it seems to us relevant to study biochemical and clinical markers of bone resorption and remodeling as diagnostic criteria for ANFH. The **purpose** of the study was to identify the relationship of some biochemical markers of bone tissue metabolism that reflect the balance between resorption and remodeling with clinical ones (gender, age, T- and Z-criteria), evaluate specifically the deficit of vitamin D in patients with ANFH. **Materials and methods** Clinical and biochemical study included 195 people with a verified diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head who had not previously received vitamin D preparations. They were 87 men and 108 women aged 18 to 88 years. Results In the course of the study, the deficiency of vitamin D of varying severity was revealed in 69.7% of the subjects diagnosed with ANFH. Vitamin deficiency in males was higher than in women, 71.2% and 68.5 % respectively ($p = 0.02$). The average content of vitamin D was 26.5 ng/ml in women and 26.7 ng/ml in men which is lower than the optimal level (> 30 ng/ml). In addition, low values of vitamin D in women before and during the postmenopausal period were almost equal (68% and 68.7 %). In males over 50 years of age, the same tendency was observed: vitamin D deficiency was revealed in 64.6 % of men under 50 years and in 75.9 % over 50 years of age ($p = 0.12$). The most significant in magnitude and incidence of factorial connections with clinical characteristics were such biochemical parameters as Ca^{2+} , (25OH)D and 1.25 (OH)2D in women and parathyroid hormone, osteocalcin, DPD in men. **Discussion** Analysis of correlations of biochemical indicators with clinical characteristics established that such indicators as the content of Ca^{2+} , (25OH)D and 1.25 (OH)2D in women, and parathyroid hormone, osteocalcin and DPD in men were the most significant. In women, the most related clinical feature was age. Age correlated with the content of Ca^{2+} , Ca, parathyroid hormone, DPD. It can be assumed that this is due to the biological aging of the female organism (menopause, osteoporosis). **Conclusion** The factor analysis enabled to determine the main groups of parameters that influence the variation of clinical and biochemical parameters in women and men diagnosed with ANFH, and also to identify the links between biochemical indicators and clinical features. This circumstance makes it possible to conduct a complex and differentiated assessment of metabolic disorders and to justify rational treatment tactics.

Keywords: aseptic necrosis of femoral head, vitamin D, biochemical parameters

ВВЕДЕНИЕ

Изучение патогенеза и улучшение диагностики асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) является одной из актуальных проблем восстановительной ортопедии. АНГБК является полиэтиологическим заболеванием, при котором происходит локальное усиление резорбтивной активности остеокластов и угнетение активности мезенхимальных клеток и остеобластов, что приводит к значительной потере костной ткани. Одновременно снижаются прочностные свойства отдельных трабекул, наблюдается накопление микропереломов, что вызывает механическое сдавление венозного русла и приводит к ишемии и артериальному стазу с последующей импрессионной деформацией головки бедренной кости и выраженным нарушением функции сустава [1, 2].

Выделяют следующие основные факторы развития АНГБК: травматические повреждения тазобедренного сустава и оперативные вмешательства на нем, аутоиммунные патологии, длительное лечение стероидами, курение, алкоголизм. Среди значимых факторов риска развития АНГБК следует отметить такие состояния как дисплазия тазобедренных суставов, метаболические за-

болевания костной ткани, коагулопатии, панкреатит, гиперлипидемии, хронические заболевания печени, воздействие ионизирующей радиации, проведение лучевой и химиотерапии, генетические аномалии и др. В то же время отмечается высокая частота идиопатических форм АНГБК (40–50 % случаев). При этом важно отметить то обстоятельство, что, несмотря на разнообразие этиологии, клинические проявления АНГБК сходны [3–5].

Усиление резорбции костной ткани в очаге поражения многими исследователями рассматривается как возможный ключевой механизм патогенеза АНГБК [6–10]. В данной связи нам представляется перспективным исследование маркеров костной резорбции и ремоделирования как диагностического критерия АНГБК.

Целью исследования являлось выявление связи некоторых биохимических показателей метаболизма костной ткани, отражающих процесс ремоделирования, с клинической характеристикой остеонекротического процесса (прежде всего, возраст, пол, T- и Z-критерии), особо уделяя внимание оценке степени дефицита витамина Д в исследованных группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в клинико-биохимическое исследование было включено 195 человек с верифицированным диагнозом «асептический некроз головки бедренной кости различной стадии», ранее не получавших препаратов витамина Д.

Клинические исследования были проведены в клинике ООО «Медицинский центр ХуанДи» (Москва) у всех 195 пациентов с АНГБК, среди которых 87 мужчин и 108 женщин. Средний возраст женщин $55,98 \pm 1,23$ года, мужчин $54,31 \pm 1,31$ года (табл. 1). У обследованных пациентов фиксировались следующие основные клинические параметры: антропометрические показатели, возраст, пол, денситометрические T- и Z-критерии. Клинический диагноз асептического некроза и остеопороза устанавливался, исходя из анамнеза: сведения о травмах, дисплазиях суставов, наличии низкоэнергетических переломов у пациента или у родителей, системных заболеваниях, болезнях крови, стрессах, физических перегрузках, злоупотреблении алкоголем, курение, глюкокортикостероидная терапия, непереносимость молочных продуктов; у женщин – длительность постменопаузального периода, у мужчин – наличие проблем, связанных с низким уровнем тестостерона.

Функциональное состояние суставов оценивалось по анкете Harris Hip score. Денситометрию проводили при помощи ультразвукового денситометра "Sunlight MiniOmni" (BeamMed.LTD, Израиль) на лучевой кости и проксимальной фаланге III пальца недоминантной руки. Результаты денситометрии выражали в виде T- и Z-критериев. Рентгенологические исследования проводились методом рентгенографии тазобедренного сустава в трех проекциях (на спине, на животе, отведение по Лаунштейну), компьютерной и магниторезонансной томографии.

Исследование биохимических показателей проводили в лаборатории ООО «Гемотест» (Москва). На

анализаторе Cobas 8000 (Roche, Германия) в сыворотке крови определяли содержание некоторых показателей костного метаболизма, таких как кальций общий (методом фотометрии), кальций ионизированный (на ионселективных электродах); паратгормон, остеокальцин, C-концевые телопептиды коллагена I типа (Beta-Cross laps) – методом электрохемилюминесценции на анализаторе Cobas 8000 (Roche, Германия); метаболиты витамина Д (1,25(OH)₂D и 25(OH)D) – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Agilent 1200 (Makron, Германия); дезоксиридинолин (ДПИД) в моче – методом хемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). Степень дефицита витамина Д определяли согласно критериям, принятым Российской Ассоциацией Эндокринологов.

Для установления внутренней взаимосвязи между биохимическими показателями минерального обмена и клинической характеристикой остеонекротического процесса, а также для определения числа факторов, вызывающих изменение этих показателей, нами был проведен факторный анализ. Учитывали факторы, факторные нагрузки которых превышали по модулю 0,300. Статистический анализ данных проводили с помощью программных пакетов WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) и MicrOsiris (<http://www.microsiris.com/>).

Матрица исходных данных включала клинические параметры: пол, возраст, T- и Z-критерии и биохимические показатели, перечисленные выше. При проведении факторного анализа рассчитывали корреляционные коэффициенты Пирсона между рассматриваемыми признаками. При выделении факторов использовали метод главных компонент и варимакс вращение. При определении количества факторов выбирали факторы с факторной нагрузкой, превышающей 1.

Таблица 1

Выраженность степени дефицита витамина Д у пациентов с АНГБК

Степень дефицита витамина Д	Всего чел. (%)	Мужчины, чел. (%)	Женщины, чел. (%)
Дефицит витамина Д (< 20 нг/мл)	47 (24,1 %)	16 (18,4 %)	31 (28,7 %)
Недостаточность витамина Д (≥ 20 и < 30 нг/мл)	89 (45,6 %)	46 (52,9 %)	43 (39,8 %)
Адекватные уровни витамина Д (≥ 30 нг/мл)	59 (30,3 %)	25 (28,7 %)	34 (31,5 %)
Итого	195 (100 %)	87 (100 %)	108 (100 %)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания 25(OH)D показал, что у большинства обследованных лиц (69,7 %) наблюдается недостаточность витамина Д различной степени тяжести (табл. 1). Установлена большая распространенность недостаточности витамина среди мужчин – 71,2 %, по сравнению с женщинами – 68,5 % (p = 0,02), но при этом снижение уровня витамина Д менее 20 нг/мл в большей степени наблюдалось у женщин – 28,7 %, по сравнению с мужчинами – 18,4 % (p < 0,05). Среднее содержание витамина Д у женщин (26,4 ± 0,99 нг/мл) и мужчин (26,7 ± 1,05 нг/мл) не различалось (p > 0,05), но было ниже принятого оптимального уровня (≥ 30нг/мл). Минимальный и максимальный уровень 25(OH)D составил, соответственно, у женщин 3 нг/мл и 55,21 нг/мл и у мужчин 9,42 нг/мл и 58,15 нг/мл. Кроме того (табл. 2), недостаточная обеспеченность витамином Д женщин в до- и постменопаузальном периоде оказалась практически равной – 68% и 68,7% (p = 0,26). У мужчин старше 50 лет отмечается такая же тенденция: Д-дефицит встречается у 64,6 % мужчин до 50 лет и у 75,9 % после 50 лет (p = 0,12).

По результатам факторного анализа было выделено 5 факторов, определяющих исследуемые признаки на 82,9 % и 79,8 % женщин и мужчин соответственно.

Результаты факторного анализа взаимосвязи биохимических показателей сыворотки крови и мочи с клинической характеристикой АНГБК представлены в таблице 3.

При ранжировании биохимических показателей по частоте связей с клиническими характеристиками у женщин наиболее значимыми явились показатели содержания Ca²⁺, (25OH)D и 1,25(OH)2D, у мужчин – паратормона, остеокальцина и ДПИД. Из клинических характеристик (табл. 3) наиболее связанным с биохимическими показателями оказался возраст у женщин. В данном случае возраст коррелирует с содержанием Ca²⁺, Ca, паратормона, ДПИД.

Анализ выделенных факторов в группе женщин позволяет предположить, что первый фактор с факторной нагрузкой 2,445 ассоциирован с показателем минеральной плотности костной ткани, поскольку имеется сильная прямая причинно-следственная связь таких показателей денситометрии как Т-критерий (+0,936) и Z-критерий (+0,932) и слабая обратная связь с концентрацией ионизированного кальция (-0,350) и возрастом (-0,329). Можно предположить, что данный фактор обусловлен биологическими особенностями и возрастзависимыми изменениями женского организма (пременопауза, менопауза).

Таблица 2

Выраженность степени дефицита витамина Д у пациентов с АНГБК в зависимости от возраста

Степень дефицита витамина Д	Женщины до 50 лет, чел. (%)	Женщины 50 лет и старше, чел. (%)	Мужчины до 50 лет, чел. (%)	Мужчины 50 лет и старше, чел. (%)
Выраженный дефицит витамина Д (< 10 нг/мл)	1 (4 %)	1 (1,2 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Дефицит витамина Д (< 20 нг/мл)	7 (28 %)	22 (26,5 %)	5 (15,2 %)	10 (18,5 %)
Недостаточность витамина Д (> 20 и < 30 нг/мл)	9 (36 %)	34 (41 %)	15 (45,5 %)	31 (57,4 %)
Адекватные уровни витамина Д (> 30 нг/мл)	8 (32 %)	26 (31,3 %)	12 (36,4 %)	13 (24,1 %)
Итого	25 (100 %)	83 (100 %)	33 (100 %)	54 (100 %)

Таблица 3

Факторные нагрузки лабораторно-клинических показателей в группах женщин и мужчин с диагнозом АНГБК

Показатель	Женщины					Мужчины				
	Фактор					Фактор				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Возраст	-0,329			0,624	0,490				0,727	
Т-критерий	0,936					0,972				
Z-критерий	0,932					0,974				
(25OH)D		-0,299	0,844				0,790			
1,25(OH)2D		0,315	0,784				0,849			
β-CrossLaps		0,795								0,846
Ca ²⁺	-0,350	0,555	-0,365					-0,765		
Ca					0,852				-0,796	
Паратормон				0,595			-0,478	0,568	0,336	
Остеокальцин		0,856						-0,508		0,672
ДПИД				-0,759				0,419		0,382
Выделенные дисперсии (в %)	24,45	20,87	15,19	11,65	10,70	22,12	18,44	14,81	13,92	10,50

Примечание: факторные нагрузки признаков, значения которых не превышают по модулю 0,300, не показаны.

Второй, менее значимый компонент (факторная нагрузка 2,087), имеет сильную прямую корреляцию с маркерами остеогенеза костной ткани – остеокальцина (+0,856) и резорбции β -CrossLaps (+0,795) и менее сильную с содержанием ионизированного кальция (+0,555) и 1,25(OH)2D (+0,315). Данный фактор, на наш взгляд, отражает баланс остеогенеза и резорбции.

Третий компонент с факторной нагрузкой 1,519 включает сильные прямые корреляции значений содержания 25(OH)D (+0,884) и 1,25(OH)2D (+0,784) и обратную – с уровнем ионизированного кальция (-0,365). Данный фактор, по-видимому, отражает процессы остеогенеза.

Четвертый фактор с нагрузкой 1,165 включает в себя показатели резорбции костной ткани с сильной отрицательной корреляцией содержания дезоксипиридинола в моче DPID (- 0,759) на фоне увеличения возраста (+0,624) и повышения концентрации паратгормона (+0,595). Нами это трактуется как возрастной фактор женской группы, характеризующий преобладание процессов образования кости над резорбцией на фоне повышения уровней паратгормона.

Пятый фактор с положительной нагрузкой 1,070 включает в себя положительную взаимосвязь между содержанием общего Са в крови (+0,852) и возрастом (+0,490) и определяется нами как фактор возрастной резорбции (утрата кальция) – повышение уровня кальция в крови с возрастом.

По результатам факторного анализа параметров мужчин установлено, что первый наиболее значимый фактор (факторная нагрузка 2,212) имеет сильные положительные ассоциации по признакам минераль-

ной плотности костной ткани: Т-критерий (+0,972) и Z-критерий (+0,973). Соответственно, данный фактор отражает характеристику функционального состояния костной ткани: с увеличением данных показателей снижается минеральная плотность костной ткани.

Второй, менее значимый компонент (факторная нагрузка 1,844), включает зависимость (сильные положительные ассоциации) повышения концентрации метаболитов витамина Д: 1,25(OH)2D (+0,849) и 25(OH)D (+0,790) с одновременным снижением концентрации паратгормона (отрицательная ассоциация средней силы: -0,478). На наш взгляд, эти изменения характеризуют повышение содержания метаболитов витамина Д параллельно со снижением концентрации паратгормона и нами оцениваются как фактор остеогенеза.

Третий компонент с факторной нагрузкой 1,481 включает в себя взаимосвязимость снижения содержания Ca^{2+} в крови (-0,765) и остеокальцина (-0,508) с повышением уровней паратгормона (+0,568) и экскреции ДПИД (+0,419). Как нам представляется, данный фактор отражает процессы резорбции.

Четвертый фактор с нагрузкой (1,392) включает в себя возраст (+0,727) и содержание Са в крови (-0,796). С увеличением возраста у мужчин с АНГБК наблюдается снижение концентрации кальция в крови. В данном случае фактор нами также ассоциирован с возрастной резорбцией.

Пятый фактор с положительной нагрузкой 1,050 включает в себя тенденцию повышения содержания β -CrossLaps в крови (+0,846) параллельно с повышением уровней остеокальцина (+0,672) и ДПИД (+0,382) и нами трактуется как фактор резорбции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования среди лиц с диагнозом «асептический некроз головки бедренной кости» у 69,7 % выявлена недостаточность витамина Д различной степени тяжести. Распространенность недостаточности витамина среди мужчин (71,2 %) оказалась больше, чем у женщин (68,5 %) ($p = 0,02$), но при этом снижение уровня витамина Д менее 20 нг/мл в большей степени наблюдалось у женщин – 28,7 %, по сравнению с мужчинами – 18,4 % ($p < 0,05$). Среднее содержание витамина Д составило у женщин 26,5 нг/мл, у мужчин 26,7 нг/мл, что ниже принятого оптимального уровня (> 30 нг/мл). Кроме того, недостаточная обеспеченность витамином Д женщин в до- и постменопаузальном периоде оказалась практически равной – 68 % и 68,7 % ($p = 0,26$). У мужчин старше 50 лет отмечается такая же тенденция: Д-дефицит встречается у 64,6 % мужчин до 50 лет и у 75,9 % после 50 лет ($p = 0,12$).

Наиболее значимыми по частоте связей с клиническими характеристиками (возраст, показатели денситометрии – Т-критерий, Z-критерий) явились биохимические показатели – Ca^{2+} , 25(OH)D и 1,25(OH)2D у женщин и паратгормона, остеокальцина, ДПИД у мужчин. В группе женщин из клинических характеристик наиболее связанным с рядом биохимических показателей (Ca^{2+} , Са, паратгормон, ДПИД) оказался возраст. На наш взгляд, это обусловлено биологическими особенностями старения женского организма (менопауза, остеопороз).

Таким образом, проведение факторного анализа позволило выявить ряд ключевых биохимических показателей, находящихся в тесной взаимосвязи с основными параметрами клинической характеристики АНГБК (возраст, показатели денситометрии – Т-критерий, Z-критерий) с учетом гендерной принадлежности пациентов. Оценка указанных ключевых биохимических параметров позволяет сократить материальные и временные затраты при проведении оценки метаболических нарушений на разных этапах реабилитации и обосновывать рациональную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim H.K., Morgan-Bagley S., Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis // J. Bone Miner. Res. 2006. Vol. 21, No 12. P. 1946-1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905.
2. Kim H.K., Su P.H. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model // J. Bone Joint Surg. Am. 2002. Vol. 84-A, No 8. P. 1329-1334.
3. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis / Y. Assouline-Dayana, C. Chang, A. Greenspan, Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin // Semin. Arthritis Rheum. 2002. Vol. 32, No 2. P. 94-124.
4. Kaushik A.P., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012 // World J. Orthop. 2012. Vol. 3, No 5. P. 49-57. DOI: 10.5312/wjo.v3.i5.49.

5. Vaidyanathan S., Murugan Y., Paulraj K. An unusual complication in osteonecrosis of femoral head: a case report // *Case Rep. Orthop.* 2013. Vol. 2013. P. 313289. DOI: 10.1155/2013/313289.
6. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Аvascularный некроз головки бедренной кости // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2017. № 1 (67). С. 27–35.
7. Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости : метод. рекомендации / ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий ; авт.-сост.: С.П. Миронов, С.С. Родионова, А.А. Шумский. М., 2011. 11 с.
8. Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326, No 22. P. 1473-1479. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206.
9. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infracted femoral head / J. Aya-ay, S. Athavale, S. Morgan-Bagley, H. Bian, F. Bauss, H.K. Kim // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22, No 1. P. 93-100. DOI: 10.1359/jbmr.060817.
10. Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines / J.R. Bowers, Z.H. Dailiana, E.F. McCarthy, J.R. Urbaniak // *J. Surg. Orthop. Adv.* 2004. Vol. 13, No 4. P. 210-216.

REFERENCES

1. Kim H.K., Morgan-Bagley S., Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J. Bone Miner. Res.*, 2006, Vol. 21, no. 12, pp. 1946-1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905.
2. Kim H.K., Su P.H. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2002, vol. 84-A, no. 8, pp. 1329-1334.
3. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A., Shoenfeld Y., Gershwin M.E. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2002, vol. 32, no. 2, pp. 94-124.
4. Kaushik A.P., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012. *World J. Orthop.*, 2012, vol. 3, no. 5, pp. 49-57. DOI: 10.5312/wjo.v3.i5.49.
5. Vaidyanathan S., Murugan Y., Paulraj K. An unusual complication in osteonecrosis of femoral head: a case report. *Case Rep. Orthop.*, 2013, vol. 2013, pp. 313289. DOI: 10.1155/2013/313289.
6. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Avaskuliarnyi nekroz golovki bedrennoi kosti [Avascular necrosis of the femoral head]. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*, 2017, no. 1(67), pp. 27-35. (in Russian)
7. Mironov S.P., Rodionova S.S., Shumskii A.A., comp. *Farmakologicheskaja terapija rannikh stadij asepticheskogo nekroza golovki bedrennoi kosti: metod.rekomendatsii* [Pharmaceutical therapy of the early stages of femoral head aseptic necrosis: technique manual]. *FGU TsITO im. N.N. Priorova Rosmedtehnologii* [FSI "Central Priorov Institute of Traumatology and Orthopaedics" of Rosmedtechnologies]. Moscow, 2011, 11 p. (in Russian)
8. Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N. Engl. J. Med.*, 1992, vol. 326, no. 22, pp. 1473-1479. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206.
9. Aya-ay J., Athavale S., Morgan-Bagley S., Bian H., Bauss F., Kim H.K. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infracted femoral head. *J. Bone Miner. Res.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 93-100. DOI: 10.1359/jbmr.060817.
10. Bowers J.R., Dailiana Z.H., McCarthy E.F., Urbaniak J.R. Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines. *J. Surg. Orthop. Adv.*, 2004, vol. 13, no. 4, pp. 210-216.

Рукопись поступила 28.08.2018

Сведения об авторах:

1. Бородин Сергей Викторович, ФГКУ "Консультативно-диагностический центр ГШ ВС РФ", г. Москва, Россия, Email: contact@femurhead.ru
2. Волков Евгений Егорович, к. м. н., профессор, ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия, Email: evolkov@femurhead.ru
3. Гордеев Михаил Викторович, к. б. н., Башкирское Республиканское отделение Национальной профессиональной ассоциации специалистов народной медицины и оздоровительных практик, г. Уфа, Россия, Email: mvgordeev@gmail.com
4. Голощапов Андрей Петрович, к. б. н., ГАНУ «Институт стратегических исследований Республики Башкортостан», г. Уфа, Россия, Email: apg1960@yandex.ru.

Information about the authors:

1. Sergey V. Borodin
Consultative and diagnostic centre of the General staff of the armed forces of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Email: contact@femurhead.ru
2. Yevgeny Ye. Volkov, M.D., Ph.D., Professor,
Medical center HuangDi, Moscow, Russian Federation, Email: evolkov@femurhead.ru
3. Mikhail V. Gordeev, Ph.D. of Biological Sciences,
Bashkir Republican Branch of the National Professional Association of Specialists of Traditional Medicine and Wellness Practices, Ufa, Russian Federation, Email: mvgordeev@gmail.com
4. Andrey P. Goloshchapov, Ph.D. of Biological Sciences,
Institute of Applied Researches of the Republic of Bashkortosta", Ufa, Russian Federation, Email: apg1960@yandex.ru