

© Лобашов В.В., Зайнутдинов А.В., Ахтямов И.Ф., 2020

УДК 616.718.41-002.4-021.4-08-039.73(048.8)

DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-4-585-592

Консервативное лечение асептического некроза головки бедренной кости у взрослых (обзор литературы)**В.В. Лобашов, А.В. Зайнутдинов, И.Ф. Ахтямов**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

Conservative treatment of aseptic necrosis of the femoral head in adults (literature review)**V.V. Lobashov, A.V. Zainutdinov, I.F. Akhtyamov**

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Введение. Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) входит в число ортопедических заболеваний, поражающих социально активное население, этим определяется пристальный интерес исследователей к данной нозологической форме. В настоящее время нет единого мнения об этиологии и патогенезе АНГБК, что усложняет выбор тактики лечения. Эффективность консервативного лечения, несмотря на множество вариантов, в настоящее время является спорной. Причинами этого остаются неоднозначность результатов исследований, связанных с низким уровнем доказательности, неоднородность выборки пациентов, разный подход к изучению эффективности различных методов лечения. **Цель.** Анализ исследований высокого уровня доказательности по теме эффективности применения консервативных методов лечения АНГБК. **Материалы и методы.** В обзоре рассмотрены публикации за 2010–2017 гг. (61), полученные в различных информационных системах (PubMed, eLibrary.ru и др.). **Результаты.** Данные исследований I и II уровней доказательности показали неэффективность применения метода разгрузки сустава и гиполипидемических препаратов в лечении больных с АНГБК. Применение антикоагулянтов при идиопатическом (первичном) АНГБК в стадии предколлеса обосновано. Эффективность биофизических методов (гипербарическая оксигенация, экстракорпоральная ударно-волновая терапия и импульсные электромагнитные поля) и клеточной терапии подтверждена в отношении облегчения боли, улучшения функционального состояния сустава и обменных процессов в нем на ранней стадии заболевания. Доказана эффективность препарата илопрост в устранении боли и отека у больных АНГБК на ранней стадии. Мнения исследователей о влиянии бисфосфонатов на результаты лечения больных с АНГБК противоречивы. **Заключение.** Доказательств относительно эффективности любого из методов консервативного лечения недостаточно, однако имеются исследования, свидетельствующие об их частичной эффективности. Полного восстановления сустава, как правило, не наступает, но в большинстве случаев возможно предотвращение поражения сустава, уменьшение деструктивных процессов в головке бедренной кости и болевого синдрома, сохранение функционального состояния мышц.

Ключевые слова: аваскулярный некроз головки бедренной кости, консервативное лечение

Introduction Aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) is one of the orthopedic diseases affecting the socially active population. This fact determines the keen interest of researchers in this nosological type. At present, there is no consensus on the ANFH etiology and pathogenesis, what complicates the choice of treatment tactics. The efficiency of conservative treatment, despite the existence of several options, is currently controversial. The reasons for this remain the ambiguity of research results associated with a low level of evidence, heterogeneity of patients samples, different approaches to studying the efficacy of various treatment methods. The **aim** of this work is to analyze studies of a high level of evidence on the effectiveness of the use of conservative methods in the treatment of ANFH. **Material and methods** The study reviews the studies published between 2010 and 2017 (61) available in various information systems (PubMed, eLibrary.ru, etc.). **Results** The data from the studies of evidence levels I and II showed the ineffectiveness of using the method of joint unloading and lipid-lowering agents in the treatment of patients with ANFH. The use of anticoagulants in idiopathic (primary) ANFH in the pre-collapse stage was justified. The effectiveness of biophysical methods (hyperbaric oxygenation, extracorporeal shockwave therapy and pulsed electromagnetic fields) and cell therapy was confirmed in terms of relieving pain, improving the functional state of the joint and metabolic processes in it at the early stage of the disease. The efficacy of the drug *iloprost* in eliminating pain and edema in patients with ANFH at an early stage was proven. The opinions of researchers about the effect of bisphosphonates on the results of treatment in patients with ANFH are controversial. **Conclusion** There is insufficient evidence to prove the effectiveness of any of the conservative treatment methods, but there are studies proving their partial effectiveness. Complete recovery of the joint, as a rule, does not occur, but in most cases it is possible to prevent joint damage, reduce destructive processes in the femoral head and pain, and maintain the functional state of the muscles.

Keywords: avascular necrosis, femoral head, conservative treatment

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) – мультифакториальное дегенеративно-дистрофическое поражение костной системы, приводящее к дисфункции тазобедренного сустава вследствие нарушения кровотока и некроза элементов костного мозга в вышеуказанной анатомической области. АНГБК обычно развивается в возрасте 35–55 лет [1]. Долгое время АНГБК упоминался под термином «болезнь Пертеса». Ученые ошибочно рассматривали этиологию, патогенез и лечение данной нозологической формы как общие для взрослых и детей. В дальнейшем многие исследователи заметили, что заболевание у детей протекает значи-

тельно легче и благодаря лучшему кровоснабжению и большим репаративным возможностям заканчивается восстановлением костной ткани и, часто, даже с сохранением структуры головки бедренной кости, чего, как правило, не наблюдается у взрослых [2].

В США каждый год диагностируется от 10 000 до 50 000 новых случаев аваскулярного некроза головки бедренной кости [3, 4]. Данная патология поражает преимущественно лиц молодого возраста, и только у 20 % больных регистрируется в возрасте старше 50 лет [5]. Мужчины подвержены этому заболеванию в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, в половине случаев

Лобашов В.В., Зайнутдинов А.В., Ахтямов И.Ф. Консервативное лечение асептического некроза головки бедренной кости у взрослых (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 4. С. 585–592. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-4-585-592

Lobashov V.V., Zainutdinov A.V., Akhtyamov I.F. Conservative treatment of aseptic necrosis of the femoral head in adults (literature review). *Genij Ortopedii*, 2020, vol. 26, no 4, pp. 585–592. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-4-585-592

наблюдается двустороннее поражение [3, 5]. АНГБК часто приводит к инвалидизации и нарушению функции тазобедренного сустава. Развитие коксартроза при отсутствии лечения в среднем достигает 30–50 % случаев; как следствие, приблизительно 5–18 % всех операций по эндопротезированию тазобедренного сустава выполняются по поводу АНГБК [3, 6].

В зависимости от причин возникновения условно различают первичный и вторичный АНГБК. Часто причины АНГБК неизвестны, поэтому в 40–50 % случаев он описывается как идиопатический (первичный) [7, 8]. Среди причин вторичного АНГБК приблизительно 40 % случаев обуславливает применение глюкокортикостероидов [7]. Есть редкие случаи заболевания, вызванные влиянием ионизирующей радиации, гиперлипидемии, серповидноклеточной анемии, жировой эмболии и др.

Существует несколько теорий патогенеза АНГБК: сосудистая, генетическая, теория нарушения репаративной регенерации кости и др. Согласно сосудистой теории, первопричиной и главным предрасполагающим фактором возникновения асептического некроза головки бедренной кости является окклюзия артерий, которая может возникнуть в результате жировой эмболии или тромбоза, что ведет к ишемии участка кости с последующим некрозом. Также возможна внешняя компрессия капилляров в результате недоразвития сосудов тазобедренного сустава. Репаративные нарушения функции кости связаны с нарушением процесса костеобразования.

В гистологических исследованиях в начальной фазе заболевания отмечались признаки остеокластического разрушения костных балок. В фазе некроза интенсивно развивалась резорбция кости. В фазе перестройки происходило хондропластическое образование костных балок [1]. Среди факторов риска нередко отмечается наследование полиморфизма rs662 в гене PON1 [9], который связан с гиперлипидемией, а также повышение уровня PAI-1 [10], мутация в метилентетрагидрофолатредуктазе [11, 12].

Ни один фактор по отдельности не объясняет патогенез АНГБК, но каждый из них присутствует, что и обуславливает мультифакториальный характер патологии.

Неясность этиологии и патогенеза обуславливает сложность выбора терапии. Этим объясняется цель нашей работы – аналитический обзор литературы, освещающей результаты исследований высокого уровня доказательности по теме эффективности применения консервативных методов лечения АНГБК. Были рассмотрены статьи, опубликованные в период с 2010 по 2017 г. Особое внимание уделено исследованиям, результаты которых оценены как имеющие доказательность I и II уровней. Консервативная терапия условно представлена тремя видами – медикаментозным, биофизическим и клеточным.

Разгрузка тазобедренного сустава и естественное течение болезни

Исторически самые первые методы лечения АНГБК были связаны с ограничением нагрузки на пораженную конечность при помощи трости или костылей. Считалось, что эти методы могут отсрочить прогрессирование заболевания до тех пор, пока не будут выполнены процедуры, сохраняющие структуру головки бедра. Однако более чем в 80 % случаев поражение

бедер прогрессирует до коллапса бедренной кости [13]. М.А. Mont и соавт. [13] в 1996 г. провели метаанализ результатов консервативного лечения АНГБК (819 бедер) и обнаружили, что у 78 % пациентов заболевание прогрессировало. При этом не имела значения степень разгрузки сустава – была она частичной, полной или совсем не использовалась.

В 2010 г. М.А. Mont и соавт. [14] проанализировали естественный ход заболевания у 819 пациентов (664 бедра) с бессимптомным АНГБК со средним сроком наблюдения 7 лет и пришли к нескольким выводам. Во-первых, в 59 % случаев (394 бедра) заболевание прогрессировало до симптоматического АНГБК или до коллапса бедра. Во-вторых, прослеживается четкая корреляция между размером некроза и его последующим развитием. Жалобы на боль и ограничение движений выявлялись у 32 % пациентов с небольшими участками некроза головки бедренной кости и у 84 % – с обширным поражением. В-третьих, особо высокий риск прогрессирования деструктивного процесса до коллапса головки бедра (74 % пациентов) отмечен у больных с серповидно-клеточной анемией вследствие существенных изменений реологических свойств крови.

На основе литературных данных можно сделать вывод о том, что лечение АНГБК путем разгрузки сустава неэффективно. Однако за рамками обсуждения остался вопрос об использовании метода у лиц с повышенной массой тела и выраженным болевым синдромом, у которых его применение обоснованно в качестве вспомогательного.

Медикаментозная терапия

Бисфосфонаты. В медикаментозной терапии большой потенциал имеют препараты группы бисфосфонатов. Механизм их действия заключается в ингибировании фarnезилпиروفосфатазы и фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы. В результате достигается блокирование процесса резорбции остеокластов и ускорение апоптоза клеток [15]. В одном исследовании I уровня доказательности и в двух исследованиях IV уровня, имеющих целью оценить эффективность бисфосфоната *алендроната*, представлены отличные показатели выживаемости сустава (табл. 1).

В рандомизированном контролируемом исследовании I уровня К.А. Lai и соавт. [16] показали улучшение выживаемости сустава в 28 из 29 (93 %) случаев, низкий переход к тотальному эндопротезированию, увеличение по шкале Харриса более чем на 8 пунктов в группе пациентов, принимающих *алендронат* в течение двух лет. В этой же группе при радиографии 29 бедер только на 4 снимках отмечено прогрессирование, что статистически значимо отличалось от результатов контрольной группы ($p < 0,001$).

S. Agarwala и соавт. [17] опубликовали результаты применения *алендроната* в течение 8 и 10 лет (уровень доказательности IV). При 8-летнем исследовании они показали эффективность *алендроната* на основании выживаемости сустава в 364 из 395 (92 %) случаев, низкого перехода к тотальному эндопротезированию (31 бедро) и отсутствия прогрессирования, подтвержденного радиографией. Также отличные результаты были продемонстрированы при 10-летнем исследовании, но с меньшим количеством испытуемых [18].

Таблица 1

Эффективность лечения АНГБК с применением бисфосфонатов

	Автор, год публикации				
	C.H. Chen et al., 2012	K.A. Lai et al., 2005	S. Agarwala et al., 2009	S. Agarwala et al., 2011	Y.K. Lee et al., 2015
Препарат	Алендронат				Золедронат
Выживаемость сустава, %	88	93	92	87	65
Основная группа, n	32	29	395	53	55
ТЭС*, основная группа, n	4	1	31	7	19
Контрольная группа, n	33	25	-	-	55
ТЭС*, контрольная группа, n	5	16	-	-	20
Длительность лечения, мес.	24	24	96	120	24
Стадия по Steinberg	II-III	II-IIIС	I-III	I-III	I-II
Уровень доказательности	I	I	IV	IV	I

*ТЭС – тотальное эндопротезирование сустава; n-количество бедер

Однако в мультицентровом рандомизированном исследовании I уровня 4 (12,5 %) из 32 испытуемых, принимавших *алендронат*, 5 (15 %) из 33 пациентов, получавших плацебо, выполнили эндопротезирование тазобедренного сустава (при контроле в течение двух лет) [19]. Кроме того, Y.K. Lee и соавт. [20] в исследовании показали, что нет статистически значимых различий между группой пациентов, принимавших *золедронат*, и группой пациентов, не принимавших *золедронат*, в последующем эндопротезировании (соответственно 19 из 55 против 20 из 55). Авторы пришли к заключению о неэффективности бисфосфонатов в лечении АНГБК.

Противоречивость результатов исследований эффективности лечения АНГБК с применением препаратов группы бисфосфонатов можно объяснить следующим. Во-первых, K.A. Lai и соавт. включили в исследование пациентов, которым была проведена костная декомпрессия. Во-вторых, они оценивали результаты только на основе радиографии, не рассматривая клинические данные; в-третьих, небольшая выборка испытуемых (меньше 30 в каждой группе) не позволила определить влияние факторов риска.

Отличные результаты 10-летнего исследования, представленные некоторыми авторами [20], объясняются включением в выборку пациентов, у которых АНГБК не прогрессировал бы даже при отсутствии медикаментозного лечения. По мнению других авторов [19], подобное расхождение результатов могло произойти из-за различий в популяции, расовой принадлежности, а также из-за включения в исследование испытуемых с более значительным некрозом, чем у остальных.

Таким образом, данные об эффективности применения препаратов группы бисфосфонатов в лечении АНГБК противоречивы: два исследования I уровня доказательности показали неэффективность бисфосфонатов, в то время как одно исследование I уровня и два исследования IV уровня доказательности продемонстрировали отличные результаты.

Антикоагулянты. Одним из возможных патогенетических звеньев первичного АНГБК являются тромбофилия и гипофибринолиз, которые приводят к нарушению венозного оттока и увеличению внутрикостного давления [21]. Исследователи предполагают, что системные антикоагулянты могут задерживать ишемический процесс, предотвращая образование

тромба. Мы рассмотрели данные четырех исследований для оценки эффективности антикоагулянтов при первичном и вторичном АНГБК.

По результатам, полученным в 2005 г. в исследовании C.J. Glueck [22], в 19 из 20 бедер (95 %) с первичным АНГБК в стадиях по Ficat I и II не было радиографических изменений при контроле в течение 2–4 лет. При оценке эффективности применения *эноксапарина* при вторичном АНГБК неудовлетворительные результаты отмечены у 80 % пациентов (12 из 15 бедер), у них отмечено прогрессирование заболевания до Ficat III–IV [22]. K. Nagasawa и соавт. [23] также пришли к выводу, что использование *варфарина* для предотвращения стероидиндуцированного (вторичного) АНГБК не дает статистически значимого эффекта. В группе пациентов, получавших *варфарин* по 1–5 мг в день в течение 3–5 мес., АНГБК развился в 21 % случаев (13 из 62 бедер), в контрольной группе этот показатель равен 33 % (19 из 58 бедер).

В дальнейших исследованиях в 2015 г. C.G. Glueck и соавт. [24] пришли к другому заключению. Они проанализировали результаты лечения 9 бедер (8 Ficat stage II, 1 stage – I) у пациентов с первичным АНГБК, получавших *эноксапарин* по 60 мг в сутки в течение 12 нед. Данные длительного наблюдения (от 4 до 16 лет), включавшего радиологический контроль, показали, что ни у одного пациента не было прогрессирования. T. Chotanaphuti и соавт. [25] при анализе состояния 15 бедер из 26 (57,7 %) у пациентов, получавших терапию *эноксапарином* (6 000 U в течение 12 нед.), также не увидели прогрессирования при радиографии по сравнению с 5 из 23 бедер (21,5 % случаев) у пациентов, не получавших лечения в течение 2 лет (p = 0,042).

Эти исследования отличают малое количество испытуемых и низкие уровни доказательности (два из исследований – неконтролируемые). Также отсутствуют единые стандарты дозы и времени использования антикоагулянтов, наблюдения различаются по продолжительности, поэтому исследования клинически гетерогенны, и их результаты не бесспорны.

Текущие публикации свидетельствуют, что скорость прогрессирования идиопатического АНГБК от предколлпаса до коллапса была значительно ниже у пациентов, получавших данную терапию. Поэтому применение антикоагулянтов при идиопатическом (первичном) АНГБК в стадии предколлпаса, вопреки результатам более ранних исследований [23], обоснованно.

Гиполипидемические средства. Гиполипидемические средства патогенетически показаны при стероидиндуцированном АНГБК. Глюкокортикостероиды вызывают гиперлипидемию и увеличивают внутрикостное давление, приводя к синусоидальному коллапсу и остеонекрозу [26]. J.W. Pritchett и соавт. [27] сообщают, что в среднем за 7,5 лет только у 1 % пациентов, принимавших высокие дозы кортикостероидов и статинов, развился АНГБК, тогда как среди пациентов, получавших высокие дозы кортикостероидов без статинов его распространенность составила 3–20 %. Но M. Ajmal и соавт. [28] не обнаружили значительного снижения риска развития АНГБК ни у пациентов, принимавших стероиды и статины, ни у пациентов, использовавших стероиды без статинов (4,4 против 7 %).

Несмотря на патогенетическую обоснованность, применение гиполипидемических средств показывает недостаточную эффективность при стероидиндуцированном АНГБК. На данный момент нет клинических исследований с достаточным уровнем доказательности, подтверждающих эффективность гиполипидемических средств.

Вазодилататоры. Вазодилататоры индуцируют повышение кровотока в терминальных сосудах и стимулируют регенерацию кости на клеточном уровне. Наиболее часто при лечении АНГБК используется препарат *инопрост* – производное простаглицина (PGI₂), обладающее антитромботическим, сосудорасширяющим и антипролиферативным эффектом.

M. Jäger и соавт. [29] проанализировали эффективность применения *инопроста* в лечении 95 пациентов, страдающих от болевого синдрома вследствие повышенного внутрикостного давления при ранней стадии АНГБК, и констатировали уменьшение боли и улучшение функциональных показателей. По данным ретроспективного исследования с участием 104 пациентов R. Meizer и соавт. [30] сообщили о хороших результатах: 76 % пациентов отметили уменьшение боли во время движений, в 65 % случаев отмечалось значительное уменьшение размера костномозгового отека, а у 20 % обследованных по результатам МРТ не было выявлено радиографических изменений.

A.C. Disch и соавт. [31] провели исследование, в котором сравнивали результаты лечения 16 пациентов с изолированным отеком костного мозга головки бедренной кости и 17 пациентов, страдающих АНГБК. Пациенты обеих групп получали *инопрост* в течение 5 дней. Среднее время наблюдения составило 2 года (от 1 до 3 лет). В обеих группах ($p < 0,001$) обнаружено увеличение диапазона движения, уменьшение боли по визуально-аналоговой шкале, снижение отека костного мозга, отмечена удовлетворенность пациентов результатами лечения.

I. Pountos и соавт. [32] в 2018 г. провели обзор 27 источников и проанализировали эффективность применения *инопроста* в лечении больных с АНГБК и отеком костного мозга. Они заключили, что клинические данные подтверждают эффективность применения *инопроста* в лечении больных на ранней стадии АНГБК и считают возможным рекомендовать этот препарат. A. Roth, J. Beckmann и соавт. [33] пришли к аналогичному выводу – назначение *инопроста* целесообразно на ранней стадии АНГБК для уменьшения боли и отека в случае, если хирургическое вмешательство противопоказано.

Несмотря на положительные результаты применения *инопроста*, следует учесть и его побочные действия – диспепсическое расстройство, головная боль, бессонница и т.д. Важно помнить о частоте возникновения осложнений при его взаимодействии с другими препаратами. Так, сочетание *инопроста* с антикоагулянтами приводит к высокому риску развития кровотечений. При сочетании с антигипертензивными препаратами *инопрост* потенцирует их гипотензивный эффект [32]. Следует отметить и тот недостаток исследований, что в том или ином из них речь шла о разной дозе препарата, и это делало сопоставление их эффективности некорректным. Некоторые авторы сообщали, что снижение дозы с 50 до 20 мг не влияет на терапевтический эффект [30].

Вазодилататоры (простаглицины) являются одной из немногих групп препаратов с доказанным эффектом в отношении устранения боли и отека при ранней стадии АНГБК, и они, следовательно, могут быть рекомендованы пациентам с данными симптомами.

Биофизические методы лечения

Гипербарическая оксигенация (ГБО) увеличивает внеклеточную концентрацию кислорода, снижает ишемию клеток, уменьшает отек тканей, вызывая вазодилатацию. E.M. Camporesi и соавт. [34] изучали влияние гипербарической оксигенации на эффективность лечения остеонекроза головки бедренной кости (исследование I уровня доказательности). У пациентов, в лечении которых применялась гипербарическая оксигенация, наблюдалось снижение боли после 20 сеансов ($p = 0,002$) и 30 сеансов ($p < 0,001$). Ни один из них не подвергся эндопротезированию. А при наблюдении в течение 7 лет у всех пациентов данной группы отмечено уменьшение боли. N.D. Reis и соавт. [35] опубликовали результаты лечения 12 пациентов в I стадии АНГБК, курс лечения которых включал ГБО в течение 100 дней. По данным МРТ в 81 % случаев достигнуто улучшение состояния тазобедренного сустава.

W. Li, Z. Ye [36] провели метаанализ и обзор 9 публикаций, освещающих 318 случаев использования ГБО в сравнении с контрольной группой (305 человек). Исследователи пришли к выводу, что клиническая эффективность в группе пациентов, прошедших курс лечения, включавший ГБО, выше в 4,95 раза, чем в контрольной группе; разница была статистически значимой ($p < 0,00001$). Также они заключили, что ГБО может значительно улучшить клинический эффект при АНГБК как в азиатской, так и неазиатской популяции. Экспериментально доказана [37] одинаковая эффективность гипербарической оксигенации и целекоксиба для облегчения боли. Но ГБО, в отличие от целекоксиба, не вызывает гиперсенсibilизации и диспепсического расстройства.

В числе недостатков вышеназванных исследований – малое количество испытуемых; различие пациентов по возрасту, популяции, длительности курса гипербарической оксигенации; различие по общей продолжительности лечения. Это диктует необходимость исследований более высокого уровня доказательности.

В 2016 г. состоялась X Европейская консенсусная конференция по гипербарической медицине. Ее итогом стало заключение о том, что ежедневное лечение с применением ГБО длительностью более 60 мин. 5–6 раз в неделю рекомендовано при ранних стадиях АНГБК

(тип рекомендаций 2, уровень доказательности B) [38]. Гипербарическая оксигенация не рекомендована в качестве монотерапии (тип рекомендаций 1, уровень доказательности C).

Преимущества использования гипербарической оксигенации в лечении АНГБК подтверждены в исследованиях, имеющих высокий уровень доказательности результатов, наиболее ярко – в исследованиях IV уровня. На сегодняшний день применение ГБО обосновано в качестве комплексной терапии АНГБК.

По данным многочисленных исследований, использование таких биофизических методов лечения как *экстракорпоральная ударно-волновая терапия (УВТ) и импульсные электромагнитные поля* также приводит к уменьшению боли, улучшению функциональных показателей, замедлению прогрессирования. Предполагается, что импульсная электромагнитная и ударно-волновая терапия оказывают благоприятное влияние на ранней стадии остеонекроза головки бедренной кости посредством стимуляции остео- и ангиогенеза.

В наш обзор мы включили пять исследований различного уровня доказательности, в которых оценивалась эффективность УВТ (табл. 2). Так, в 2001 г. впервые высказано предположение [39], что УВТ может явиться неинвазивной альтернативой в лечении АНГБК, в исследовании показан терапевтический эффект у 14 из 22 пациентов, прошедших курс УВТ. В 2012 г. М.С. Vulpani и соавт. [40] проводили исследование, включавшее 36 пациентов с односторонним АНГБК, разделяя их на группы в зависимости от стадии по классификации ARCO. Они пришли к выводу, что применение УВТ при АНГБК I и II стадий показало лучшие результаты, чем при III стадии ($p < 0,005$). В течение двух лет наблюдений 10 из 15 пациентов с III стадией по ARCO было проведено тотальное эндопротезирование суставов, в то время как у пациентов с I и II стадиями не отмечено ухудшения по радиологическим данным.

В исследованиях других авторов [41] также выявлено клиническое улучшение при использовании УВТ, но увеличение по шкале Harris произошло в основном за счет уменьшения боли, а улучшение по данным МРТ – статистически незначимо. Сравнение эффективности УВТ с хирургическим лечением [42] показало, что хороший результат при УВТ получен в 76 % случаев, последующее эндопротезирование было выполнено 24 % пациентов; в группе хирургического лечения эти показатели составили соответственно 21 и 64 %. В 2009 г. [43] УВТ применена у 17 пациентов с двусторонним АНГБК после тотального эндопротезирования одного

сустава, у 13 из них этот метод показал высокую клиническую эффективность.

Известны [44] радиографические результаты лечения 51 пациента (70 бедер) и данные о том, что выживаемость суставов при использовании импульсных электромагнитных полей у пациентов с АНГБК I и II стадии по ARCO составила 88,57 %. Хороший результат по радиографической и клинической оценке отмечался в исследовании других авторов [45] у пациентов с АНГБК II (81 %) и III (70 %) стадии по Steinberg. В более ранней работе (2006 г.) L. Massari и соавт. [46] после применения импульсных электромагнитных полей в лечении 76 бедер также отметили высокую выживаемость сустава (80 %).

В 2006 г. L.D. Neumaug и соавт. [47] опубликовали работу с результатами сравнения эффективности лечения пациентов с серповидно-клеточной анемией и АНГБК. В основной группе использовались биофизические методы терапии в комбинации с костно-мозговой декомпрессией, а в контрольной – только биофизические методы. В результате трехлетнего ретроспективного исследования II уровня доказательности оказалось, что выживаемость сустава в основной группе составила 82 % (18,1 балла по шкале Harris), а в контрольной – 86 %.

Литературный обзор авторов [33] свидетельствует, что нет доказательств того, что УВТ и импульсные электромагнитные поля могут отсрочить эндопротезирование при АНГБК. И хотя отмечается возможность улучшения симптомов при ранней стадии АНГБК, однако применение названных методов не рекомендуется.

Комбинация фармакологических и биофизических форм лечения показала неоднозначные результаты. С одной стороны, сочетание УВТ, *алендроната* и гипербарической оксигенации демонстрирует видимое улучшение в 45 из 50 случаев (90 %) [48, 49], а с другой [48] – данные говорят о том, что через два года после комбинированной терапии результат лечения был таким же, как при монолечении с использованием УВТ. Аналогичные результаты получены и в исследовании других авторов [49]. Такую полярность данных можно объяснить неоднотипностью подбора пациентов и различием методов оценки результатов. Кроме того, эти методы лечения не входят в число доступных для всех.

Таким образом, во многих клинических исследованиях высокого уровня доказательности подтверждается рациональность применения УВТ в целях облегчения боли и улучшения функционального состояния сустава.

Таблица 2

Данные эффективности ударно-волновой терапии при АНГБК

	Автор, год публикации					
	J. Ludwig et al., 2001	M.C. Vulpani et al., 2012	F. Gao et al., 2015	C.J. Wang et al., 2012	J.M. Chen et al., 2009	
Стадия по ARCO* до лечения (I/II/III/IV), n	5/8/9/0	10/11/15/0	112/208/56/0	3/10/16/0	2/2/13/0	
Стадия по ARCO после лечения (I/II/III/IV), n	-	10/11/5/0	-	4/6/19/0	-	
ВАШ, баллы	до лечения	8,5 ± 1,3	6,75 ± 0,71	4,5 ± 2,4	4,3 ± 2,8	5,12 ± 1,31
	после лечения	1,2 ± 1,1	2,50 ± 1,77	0,9 ± 1,3	1,1 ± 1,4	0,80 ± 1,56
Harris hip score, баллы	до лечения	43,3 ± 10,9	55,21 ± 15,45	83,2 ± 11,3	8,7 ± 13,5	8,9 ± 6,1
	после лечения	92 ± 7,5	89,21 ± 8,26	93,8 ± 10,4	93,8 ± 9,5	93,0 ± 12,3
Длительность лечения, лет	1	2	1-2	8-9	2	
Уровень доказательности	IV	IV	II	IV	I	

*ARCO – Association Research Circulation Osseous.

Клеточная терапия

В последние годы возник интерес к применению клеточной инженерии при заболеваниях опорно-двигательной системы, в том числе при АНГБК.

Исходя из того, что одним из звеньев патогенеза остеонекроза является недостаток клеток, которые могут регенерировать, рационально рассмотреть возможность использования клеточных методов лечения для восстановления костного матрикса [50]. Изученные нами данные исследований показали перспективные, но противоречивые результаты. Мы рассмотрели четыре исследования уровня доказательности I [51–54], одно – уровня II [55] и два – уровня III [56, 57] для анализа эффективности клеточной терапии (табл. 3).

На основе анализа вышеперечисленных работ мы пришли к выводу, что клеточная терапия приводит к клиническому улучшению и уменьшению случаев прогрессирования заболевания. Так, при использовании моноклеарных клеток (уровень доказательности I) восстановление функций тазобедренного сустава, улучшение обменных процессов в очаге поражения и уменьшение болей отмечалось в 85 [52], 92 [53] и 100 % [54] случаев, а при использовании мезенхимальных стромальных клеток – в 100 % случаев [51]. Кроме того, N.S. Piuзzi и соавт. [58] в результате анализа эффективности моноклеарных клеток обнаружили в 9 из 10 исследований более низкую частоту случаев перехода к эндопротезированию тазобедренного сустава в группе пациентов, прошедших клеточную терапию, – в 62 из 380 (16 %) случаях против 52 из 252 (21 %) в контрольной группе.

Эффективность трансплантации стволовых клеток остается спорной. Так, V. Gangji и соавт. [52], P. Hernigou и соавт. [50] показали, что пересадка собственных клеток костного мозга в зону некроза может быть эффективной на ранних стадиях остеонекроза. Однако Y.W. Lim и соавт. [59], сравнив клинические и рентгенологические результаты пересадки стволовых клеток и костномозговой декомпрессии у 128 пациентов (190 бедер) с остеонекрозом и данные, полученные при последующем наблюдении в течение пяти лет, пришли к менее удовлетворительным результатам. В группе, где применяли стволовые клетки, нуждались в дальнейшем

хирургическом лечении 15 из 42 (35,7 %) пациентов с АНГБК в стадии IIa по Ficat, 16 из 37 (43,3 %) – в стадии IIb и 28 из 49 (57,1 %) – в стадии III. А в группе, где применяли костномозговую декомпрессию, хирургическое лечение потребовалось 5 из 14 (35,7 %) пациентов с АНГБК в стадии IIa по Ficat, 4 из 9 (44,4 %) – в стадии IIb, 5 из 8 (62,5 %) – в стадии III.

C. Papakostidis и соавт. [60] провели метаанализ на основе литературного обзора шести публикаций, в которых сравнивались две группы пациентов. В лечении пациентов первой группы применялась комбинация костной декомпрессии и локального введения мезенхимальных клеток, во второй группе – только костная декомпрессия. Выяснилось, что в группе пациентов, получавших клеточную терапию, вероятность прогрессирования коллапса головки бедренной кости была в 5 раз ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,02$). Также сообщалось об улучшении функциональных показателей и более низкой частоте случаев перехода к эндопротезированию в основной группе. Исследователи заключили, что клеточная терапия увеличивает выживаемость сустава и уменьшает необходимость в артропластике. Однако эти выводы, с учетом значительной статистической неоднородности в группах, не бесспорны.

Исследования, проведенные ранее с использованием стволовых клеток костного мозга, показали удовлетворительные результаты. Комбинация стволовых клеток костного мозга и PRP-GFC-терапии (использование собственной плазмы крови, обогащенной тромбоцитами) может способствовать образованию новой ткани при костных дефектах за счет факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, значительно улучшить регенерацию хряща, а следовательно, клиническую картину. В результате у 45 из 48 (93 %) пациентов с АНГБК до и после лечения, по данным МРТ, произошло улучшение остеогенеза и формирование костного матрикса. У этих пациентов также отмечено значительное улучшение моторики, регенерация хряща (от 3 до 10 мм) и улучшение качества жизни (по данным двухлетнего наблюдения) [61].

Это и другие исследования демонстрируют безопасность, эффективность и перспективность применения клеточной терапии, тем не менее, требуется проведение исследований с большим количеством пациентов.

Таблица 3

Данные эффективности клеточной терапии при АНГБК

	Автор, год публикации						
	D. Zhao et al., 2012	V. Ganji et al., 2011	Y. Ma et al., 2014	R.M. Tabatabee et al., 2015	R.K. Sen et al., 2012	Y. Liu et al., 2013	Rastogi et al., 2013
Вид терапии	клетки костного мозга			моноклеарные клетки			
Выживаемость сустава, %	100	85	92	100	–	86	100
Кол-во бедер	53	24	59	28	26	55	60
Длительность наблюдения, мес.	60	60	24	24	24	24	24
Стадия по ARCO	I–II	I–II	I–III	I–III	I–II	II	I–III
Уровень доказательности	I	I	I	I	II	III	III

ВЫВОДЫ

1. Данные исследований I и II уровней доказательности показали неэффективность метода разгрузки тазобедренного сустава и применения гипополипидемических препаратов в лечении больных с АНГБК.

2. Многообещающие результаты получены при применении антикоагулянтов, вазодилаторов и клеточной терапии при АНГБК в стадии предколлапса.

3. Такие биофизические методы как гипербарическая оксигенация, экстракорпоральная ударно-волновая терапия и импульсные электромагнитные поля

подтвердили эффективность в отношении облегчения боли, улучшения функционального состояния сустава и обменных процессов в нем на ранней стадии заболевания.

4. Мнения исследователей о влиянии бисфосфонатов на результаты лечения больных с АНГБК противоречивы, эффективность препаратов данной группы в клинических исследованиях низкого уровня доказательности не подтверждена мультицентровыми исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафин Р.Н. Хуснутдинова Э.К. Аvascularный некроз головки бедренной кости // Вестник Башкирского ГМУ. 2016. № 1. С. 43-68.
2. Угивенко В.И. Разработка новых методов медицинской реабилитации ортопедотравматологических больных с тяжелыми нарушениями функции нижних конечностей для применения в условиях поликлиники: НИР № 632/056/022 / ЦИТО; рук. проф. М.А. Берглезов. М., 2009.
3. Enoxaparin prevents steroid-related avascular necrosis of the femoral head / R. Beckmann, H. Shaheen, N. Kweider, A. Ghassemi, A. Fragoulis, B. Hermanns-Sachweh, T. Pufe, M. Kadyrov, W. Drescher // Scientific World Journal. 2014. Vol. 2014. P. 347813. DOI: 10.1155/2014/347813
4. Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8, No 3. P. 700-706. DOI: 10.3892/etm.2014.1811
5. Babbhulkar S. Osteonecrosis of femoral head: Treatment by core decompression and vascular pedicle grafting // Indian J. Orthop. 2009. Vol. 43, No 1. P. 27-35. DOI: 10.4103/0019-5413.45320
6. 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
7. 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.
8. 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
9. Li J.M., Li Y., Wang L. The genetic association between PON1 polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: A case-control study // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, No 42. P. e8198. DOI: 10.1097/MD.00000000000008198
10. Genetic risk factors for glucocorticoid-induced osteonecrosis: a meta-analysis / L.L. Gong, L.H. Fang, H.Y. Wang, J.H. Peng, K. Si, J. Zhu, F.F. Han, Y.H. Wang, G.H. Du, L.X. Pei, L.H. Liu // Steroids. 2013. Vol. 78, No 4. P. 401-408. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.01.004
11. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann, M. Wolny, A. Wagner, H. Schorr, O. Taban-Shomal, N. Umanskaya, S. Ross, P. Garcia, U. Hübner, W. Herrmann // Bone. 2009. Vol. 44, No 3. P. 467-475. DOI: 10.1016/j.bone.2008.10.051
12. High bone concentrations of homocysteine are associated with altered bone morphology in humans / J.H. Holstein, M. Herrmann, C. Splett, W. Herrmann, P. Garcia, T. Histing, M. Klein, K. Kurz, T. Siebel, T. Pohlemann, M.D. Menger // Br. J. Nutr. 2011. Vol. 106, No 3. P. 378-382. DOI: 10.1017/S0007114511000304
13. Mont M.A., Carbone J.J., Fairbank A.C. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip // Clin. Orthop. Relat. Res. 1996. No 324. P. 169-178. DOI: 10.1097/00003086-199603000-00020
14. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review / M.A. Mont, M.G. Zywiell, D.R. Marker, M.S. McGrath, R.E. Delanois // J. Bone Joint Surg. Am. 2010. Vol. 92, No 12. P. 2165-2170. DOI: 10.2106/JBJS.I.00575
15. Kim H.K. Pathophysiology and new strategies or the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease // J. Bone Joint Surg. Am. 2012. Vol. 94, No 7. P. 659-669. DOI: 10.2106/JBJS.J.01834
16. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study / K.A. Lai, W.J. Shen, C.Y. Yang, C.J. Shao, J.T. Hsu, R.M. Lin // J. Bone Joint Surg. Am. 2005. Vol. 87, No 10. P. 2155-2159. DOI: 10.2106/JBJS.D.02959
17. Agarwala S., Shah S., Joshi V.R. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years // J. Bone Joint Surg. Br. 2009. Vol. 91, No 8. P. 1013-1018. DOI: 10.1302/0301-620X.91B8.21518
18. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of femoral head treated with alendronate for 3 years // J. Arthroplasty. 2011. Vol. 26, No 7. P. 1128-1134. DOI: 10.1016/j.arth.2010.11.010
19. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / C.-H. Chen, J.-K. Chang, K.-A. Lai, S.-M. Hou, C.-H. Chang, G.-J. Wang // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64, No 5. P. 1572-1578. DOI: 10.1002/art.33498
20. Does Zoledronate Prevent Femoral Head Collapse from Osteonecrosis? A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter Study / Y.K. Lee, Y.C. Ha, Y.J. Cho, K.T. Suh, S.Y. Kim, Y.Y. Won, B.W. Min, T.R. Yoon, H.J. Kim, K.H. Koo // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97, No 14. P. 1142-1148. DOI: 10.2106/JBJS.N.01157
21. Glueck C.J., Freiberg R.A., Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis // Curr. Hematol. Rep. 2003. Vol. 2, No 5. P. 417-422.
22. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip / C.J. Glueck, R.A. Freiberg, L. Sieve, P. Wang // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. No 435. P. 164-170. DOI: 10.1097/01.blo.0000157539.67567.03
23. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant / K. Nagasawa, Y. Tada, S. Koarada, H. Tsukamoto, T. Horiuchi, S. Yoshizawa, K. Murai, A. Ueda, Y. Haruta, A. Ohta // Lupus. 2006. Vol. 15, No 6. P. 354-357. DOI: 10.1191/0961203306lu2311oa
24. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia / C.J. Glueck, R.A. Freiberg, R. Wissman, P. Wang // Adv. Orthop. 2015. Vol. 2015. P. 138382. DOI:10.1155/2015/138382
25. Chotaphuti T., Thongprasert S., Laoruengthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip // J. Med. Assoc. Thai. 2013. Vol. 96, No 10. P. 1326-1330.
26. Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy / K. Oinuma, Y. Harada, Y. Nawata, K. Takabayashi, I. Abe, K. Kamikawa, H. Moriya // J. Orthop. Sci. 2000. Vol. 5, No 4. P. 374-379. DOI: 10.1007/s007760070046
27. Pritchett J.W. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. No 386. P. 173-178. DOI: 10.1097/00003086-200105000-00022
28. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? / M. Ajmal, A.J. Matas, M. Kuskowski, E.Y. Cheng // Orthop. Clin. North Am. 2009. Vol. 40, No 2. P. 235-239. DOI: 10.1016/j.ocl.2009.01.004
29. Efficiency of iloprost treatment for osseous malperfusion / M. Jäger, C. Zilkens, B. Bittersohl, T. Matheney, G. Kozina, D. Blondin, R. Krauspe // Int. Orthop. 2011. Vol. 35, No 5. P. 761-765. DOI: 10.1007/s00264-010-0998-4
30. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost / R. Meizer, C. Radda, G. Stolz, S. Kotsaris, G. Petje, C. Krasny, M. Wilk, M. Mayerhöfer, F. Landsiedl, N. Aigner // Wien. Klin. Wochenschr. 2005. Vol. 117, No 7-8. P. 278-286. DOI: 10.1007/s00508-005-0326-y
31. Disch A.C., Matziolis G., Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost // J. Bone Joint Surg. Br. 2005. Vol. 87, No 4. P. 560-564. DOI: 10.1302/0301-620X.87B4.15658
32. Pountos I., Giannoudis P.V. The role of Iloprost on bone edema and osteonecrosis: Safety and clinical results // Expert Opin. Drug Saf. 2018. Vol. 17, No 3. P. 225-233, DOI: 10.1080/14740358.2018.1424828
33. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis / A. Roth, J. Beckmann, K. Bohndorf, A. Fischer, C. Heiß, W. Kenn, M. Jäger, U. Maus, U. Nöth, K.M. Peters, C. Rader, S. Reppenhagen, U. Smolenski, M. Tingart, I. Kopp, I. Sirotn, S.J. Breusch // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016. Vol. 136, No 2. P. 165-174. DOI: 10.1007/s00402-015-2375-7
34. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis / E.M. Camporesi, G. Vezzani, G. Bosco, D. Mangar, T.L. Bernasek // J. Arthroplasty. 2010. Vol. 25, No 6 Suppl. P. 118-123. DOI: 10.1016/j.arth.2010.05.005
35. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head / N.D. Reis, O. Schwartz, D. Militianu, Y. Ramon, D. Levin, D. Norman, Y. Melamed, A. Shupak, D. Goldsher, C. Zinman // J. Bone Joint Surg. Br. 2003. Vol. 85, No 3. P. 371-375. DOI: 10.1302/0301-620X.85b3.13237
36. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis / W. Li, Z. Ye,

- W. Wang, K. Wang, L. Li, D. Zhao // *Orthopade*. 2017. Vol. 46, No 5. P. 440-446. DOI: 10.1007/s00132-016-3360-8
37. Osteodistraktion of a previously irradiated mandible with or without adjunctive hyperbaric oxygenation: an experimental study in rabbits / A. Muhonen, J. Muhonen, T.C. Lindholm, H. Minn, J. Klossner, J. Kulmala, R.P. Happonen // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2002. Vol. 31, No 5. P. 519-524. DOI: 10.1054/ijom.2002.0257
38. Mathieu D., Marroni A., Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment // *Diving Hyperb. Med.* 2017. Vol. 47, No 1. P. 24-32. DOI: 10.28920/dhm47.1.24-32
39. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults / J. Ludwig, S. Lauber, H.J. Lauber, U. Dreisilker, S. Raerdel, H. Hotzinger // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001. No 387. P. 119-126. DOI: 10.1097/00003086-200106000-00016
40. Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up / M.C. Vulpiani, M. Vetrano, D. Trischitta, L. Scarcello, F. Chizzi, G. Argento, V.M. Saraceni, N. Maffulli, A. Ferretti // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012. Vol. 132, No 4. P. 499-508. DOI: 10.1007/s00402-011-1444-9
41. High-energy extracorporeal shock wave for early stage osteonecrosis of the femoral head: a single-center case series / F. Gao, W. Sun, Z. Li, W. Guo, W. Wang, L. Cheng, B. Wang // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2015. Vol. 2015. P. 468090. DOI: 10.1155/2015/468090
42. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy and core decompression in osteonecrosis of the femoral head with eight- to nine-year follow-up / C.J. Wang, C.C. Huang, J.W. Wang, T. Wong, Y.J. Yang // *Biomed. J.* 2012. Vol. 35, No 6. P. 481-485. DOI: 10.4103/2319-4170.104413
43. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave / J.M. Chen, S.L. Hsu, T. Wong, W.Y. Chou, C.J. Wang, F.S. Wang // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2009. Vol. 129, No 6. P. 837-841. DOI: 10.1007/s00402-008-0812-6
44. Role of electromagnetic stimulation in the treatment of osteonecrosis of the femoral head in early stages / J. Cebrián, G. Milano, A. Francés, Y. Lopiz, F. Marco, L. López-Durán // *J. Biomed. Sci. Eng.* 2014. Vol. 7. P. 252-257. DOI: 10.4236/jbise.2014.75028
45. Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head / L. Massari, M. Fini, R. Cadossi, S. Setti, G. Traina // *Indian J. Orthop.* 2009. Vol. 43, No 1. P. 17-21. DOI: 10.4103/0019-5413.45319
46. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head / L. Massari, M. Fini, R. Cadossi, S. Setti, G.C. Traina // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. Vol. 88, No Suppl. 3. P. 56-60. DOI: 10.2106/JBJS.F.00536
47. Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment / L.D. Neumayr, C. Aguilar, A.N. Earles, H.E. Jergesen, C.M. Haberkern, B.F. Kammen, P.A. Nancarrow, E. Padua, M. Milet, B.N. Stulberg, R.A. Williams, E.P. Orringer, N. Graber, S.M. Robertson, E.P. Vichinsky; National Osteonecrosis Trial in Sickle Cell Anemia Study Group // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. Vol. 88, No 12. P. 2573-2582. DOI: 10.2106/JBJS.E.01454
48. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip / S.L. Hsu, C.J. Wang, M.S. Lee, Y.S. Chan, C.C. Huang, K.D. Yang // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2010. Vol. 130, No 1. P. 23-29. DOI: 10.1007/s00402-009-0918-5
49. Cocktail therapy for hip necrosis in SARS patients / T. Wong, C.J. Wang, S.L. Hsu, W.Y. Chou, P.C. Lin, C.C. Huang // *Chang Gung Med. J.* 2008. Vol. 31, No 6. P. 546-553
50. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art / P. Hernigou, C.H. Flouzat-Lachaniette, J. Delambre, A. Poignard, J. Allain, N. Chevallier, H. Rouard // *Bone*. 2015. Vol. 70. P. 102-109. DOI: 10.1016/j.bone.2014.04.034
51. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells / D. Zhao, D. Cui, B. Wang, F. Tian, L. Guo, L. Yang, B. Liu, X. Yu // *Bone*. 2012. Vol. 50, No 1. P. 325-330. DOI: 10.1016/j.bone.2011.11.002
52. Gangji V., De Maertelaer V., Hauzeur J.P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study // *Bone*. 2011. Vol. 49, No 5. P. 1005-1009. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.032
53. Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study / Y. Ma, T. Wang, J. Liao, H. Gu, X. Lin, Q. Jiang, M.K. Bulsara, M. Zheng, Q. Zheng // *Stem Cell Res. Ther.* 2014. Vol. 5, No 5. P. 115. DOI: 10.1186/s13287-014-0150-5
54. Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study / R.M. Tabatabaee, S. Saberi, J. Parvizi, S.M. Mortazavi, M. Farzan // *J. Arthroplasty*. 2015. Vol. 30, No 9 Suppl. P. 11-15. DOI: 10.1016/j.arth.2015.06.022
55. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study / R.K. Sen, S.K. Tripathy, S. Aggarwal, N. Marwaha, R.R. Sharma, N. Khandelwal // *J. Arthroplasty*. 2012. Vol. 27, No 5. P. 679-686. DOI: 10.1016/j.arth.2011.08.008
56. Liu Y., Liu S., Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2013. Vol. 133, No 1. P. 125-133. DOI: doi: 10.1007/s00402-012-1623-3
57. Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study / S. Rastogi, S.R. Sankineani, H.L. Nag, S. Mohanty, G. Shivanand, K. Marimuthu, R. Kumar, L. Rijal // *Musculoskelet. Surg.* 2013. Vol. 97, No 3. P. 223-228. DOI: 10.1007/s12306-013-0273-0
58. Evidence for the use of cell-based therapy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A Systematic Review of the literature / N.S. Piuizzi, J. Chahla, J.B. Schrock, R.F. LaPrade, C. Pascual-Garrido, M.A. Mont, G.F. Muschler // *J. Arthroplasty*. 2017. Vol. 32, No 5. P. 1698-1708. DOI: 10.1016/j.arth.2016.12.049
59. Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head / Y.W. Lim, Y.S. Kim, J.W. Lee, S.Y. Kwon // *Exp. Mol. Med.* 2013. Vol. 45, No 11. P. e61. DOI: 10.1038/emmm.2013.128
60. The role of «cell therapy» in osteonecrosis of the femoral head. A systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies / C. Papakostidis, T.H. Tosounidis, E. Jones, P.V. Giannoudis // *Acta Orthop.* 2016. Vol. 87, No 1. P. 72-78. DOI: 10.3109/17453674.2015.1077418
61. Treatment of AVN Using Autologous BM Stem Cells and Activated Platelet-Derived Growth Factor Concentrates / N.H. Nandeesh, K. Janardhan, V. Subramanian, A.B. Ashtekar, N. Srikruthi, P.S. Koka, K. Deb // *J. Stem Cells*. 2016. Vol. 11, No 3. P. 135-148.

Рукопись поступила 14.11.2019

Сведения об авторах:

1. Лобашов Владислав Васильевич, к. м. н., ООО «Майя-клиник», г. Казань, Россия, Email: lobashoff@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3467-0358>
2. Зайнутдинов Айрат Васылович, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия, Email: zainutdinov.airat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5805-6048>
3. Ахтямов Ильдар Фуатович, д. м. н., профессор, ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань, Россия, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия, Email: yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5264-5634>

Information about the authors:

1. Vladislav V. Lobashov, M.D., Maya-clinic, Kazan, Russian Federation, Email: lobashoff@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3467-0358>
2. Airat V. Zainutdinov, M.D., Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Email: zainutdinov.airat@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5805-6048>
3. Ildar F. Akhtiamov, M.D., Ph.D., Professor, SAHI City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russian Federation, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Email: yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5264-5634>