

Особенности лечения асептического некроза таранной кости. Проект клинических рекомендаций

А.Н. Торгашин, А.К. Мурсалов, С.С. Родионова, Н.В. Загородний

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Treatment of aseptic osteonecrosis of the talus. A draft of clinical guidelines

A.N. Torgashin, A.K. Mursalov, S.S. Rodionova, N.V. Zagorodniy

National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

Клинические рекомендации представляют собой адаптированный для использования в нашей стране алгоритм, основанный на работах, систематизированных по уровню доказательности, отражающих современные подходы к диагностике и лечению асептического некроза костей (остеонекроза) разной локализации. **Цель.** Создание алгоритма диагностики и лечения асептического некроза костей на основе оценки уровня доказательности литературных данных. **Материалы и методы.** Клинические рекомендации представляют собой систематизированный на основе уровня доказательности алгоритм ведения пациентов с асептическим некрозом костей, отражающий современные подходы к диагностике, лечению и реабилитации, которые базируются на данных литературы и собственном опыте авторов. Поиск в электронных базах данных производили на платформах Medline, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Предпочтение отдавалось работам с высоким уровнем достоверности доказательств. Ссылки на источники информации приведены в порядке их упоминания в тексте. Глубина поиска составляла 50 лет, ввиду наличия систематических обзоров литературы в рамках предшествующих международных клинических рекомендаций. При включении в клинические рекомендации конкретных медицинских методик, касающихся диагностики, консервативного или хирургического лечения асептического некроза, указывался уровень убедительности доказательств, целесообразности их применения с учетом унифицированной шкалы оценки качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий GRADE. **Результаты.** В клинических рекомендациях отражены аспекты клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентов с остеонекрозом, варианты лечения в зависимости от локализации процесса и стадии заболевания. **Заключение.** Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с асептическим некрозом костей составлены в соответствии с требованиями к разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. **Ключевые слова:** остеонекроз, асептический некроз, клинические рекомендации, асептический некроз таранной кости

Clinical guidelines are an algorithm adapted for use in our country, based on the works systematized by the level of evidence, reflecting current approaches to the diagnosis and treatment of aseptic bone necrosis (osteonecrosis) of various localizations. **Purpose of the study** Creation of an algorithm for diagnosis and treatment of osteonecrosis based on the assessment of the evidence level of literature data. **Material and methods** The Guidelines are a systematized algorithm based on the level of evidence for the management of patients with osteonecrosis, reflecting current approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation, which are based on literature data and the authors' own experience. Electronic databases of Medline, Embase, Web of Science, and Cochrane Library platforms were searched for related sources. Preference was given to the works with high levels of evidence. References to information sources are given in the order of their appearance in the text. The search depth was 50 years due to the availability of systematic literature reviews in the framework of previous international clinical guidelines. When specific medical procedures related to the diagnosis, conservative or surgical treatment of osteonecrosis were included in the clinical recommendations, their level of evidence was reliability, the appropriateness of their use, taking into account the unified scale for assessing the quality of evidence and the strength of the recommendations for application of medical technologies GRADE. **Results** The Guidelines reflect aspects of clinical, instrumental and laboratory examination of patients with osteonecrosis, treatment options depending on the location of the process and disease stage. **Conclusion** Clinical recommendations on the medical assistance to patients with aseptic osteonecrosis have been compiled according to the requirements imposed on clinical recommendations developed by medical professional non-profit institutions.

Keywords: osteonecrosis, aseptic necrosis, clinical guidelines, osteonecrosis of the talus

В повседневной клинической практике часто возникают ситуации, когда врачу не на что опереться в принятии клинических решений по лечению той или иной патологии. Это связано не только с быстро меняющейся тактикой лечения пациентов и появлением новых методов и препаратов, но и с отсутствием клинических рекомендаций по конкретной нозологии. Это заставляет врача либо выходить за рамки правового поля, назначая препараты off label, либо ограничиваться минимальным набором доступных средств. Опасность подобной ситуации для здравоохранения в целом достаточно понятна. В подобных условиях разработка национальных клинических рекомендаций, которые должны базироваться на исследованиях высокого уровня доказательности, является приоритетным направлением развития отечественной медицины.

Применение на основании клинических рекомендаций современных методов диагностики и лечения заболеваний не только улучшает качество жизни пациентов и снижает риск развития постоянной или временной нетрудоспособности, но и значительно уменьшает расходы государства на лечение запущенных случаев заболевания. Клинические рекомендации объединяют не только самые последние эффективные разработки по диагностике и лечению, но и учитывают особенности здравоохранения страны.

Асептический некроз костей представляет собой тяжелое заболевание, которое при раннем выявлении и адекватной терапии может быть излечено. Поздняя диагностика и отсутствие терапии приводит к быстрому разрушению близлежащего сустава и инвалидности пациента.

Особенности лечения асептического некроза таранной кости. Проект клинических рекомендаций / А.Н. Торгашин, А.К. Мурсалов, С.С. Родионова, Н.В. Загородний // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 153-162. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-153-162

Torgashin A.N., Mursalov A.K., Rodionova S.S., Zagorodniy N.V. Treatment of aseptic osteonecrosis of the talus. A draft of clinical guidelines. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 2, pp. 153-162. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-153-162

В разработке проекта клинических рекомендаций приняли участие ведущие специалисты (травматологи, ревматологи, рентгенологи), которые непосредственно на практике сталкиваются с остеонекрозом и видят крайнюю необходимость в наличии четкого и понятного алгоритма работы с данными пациентами. При создании рекомендаций учитывали опыт лечения остеонекроза коллегами из других стран, а также имеющиеся немецкие и китайские клинические рекомендации. Предлагаемый проект рекомендаций является частью Национальных клинических рекомендаций «Асептический некроз костей (остеонекроз)» и включает фармакотерапию, хирургическое лечение и реабилитацию с учетом стадии заболевания.

Фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, улучшение кровоснабжения пораженного участка, при необходимости дополняется оперативным вмешательством, в связи с чем требуется междисциплинарный подход, объединяющий работу травматолога, ревматолога и других специалистов [1].

Асептический некроз кости (остеонекроз) – это тяжелое полиэтиологическое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, с нарушением кровоснабжения, быстро приводящее к развитию вторичного артроза/артрита прилежащего сустава [2]. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мыщелки бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости и таранная кость и т.д. [3]. Вторичный асептический некроз (M87.3) встречается чаще, чем идиопатический (M87.0). Причиной возникновения вторичного асептического некроза, в том числе и таранной кости, может быть прием глюкокортикоидов (M87.1), алкогольная интоксикация, лучевая или химиотерапия, различные коагулопатии (ДВС-синдром, тромбофилия), системные заболевания (СКВ, васкулиты), серповидно-клеточная анемия (M90.4), ВИЧ, гиперлипидемии, болезни печени и печеночная недостаточность, дайвинг и другие гипербарические состояния (M90.3). Особенностью асептического некроза таранной кости, в сравнении с другими локализациями, является более частое его развитие в результате травмы (M87.2) [4]. На долю идиопатического остеонекроза, причина которого остается неясной, приходится до 40 % всех случаев заболевания. Ряд авторов при этом особую роль отводят локальному повышению резорбции костной ткани и системному остеопорозу [5–7]. Повышение резорбции костной ткани в очаге поражения рассматривают как ключевой момент патогенеза остеонекроза [8–10]. Связь асептического некроза с нарушением равновесия между костеобразованием и резорбцией, с превалированием последней, подтверждается данными гистоморфометрии при экспериментально вызванном остеонекрозе [10, 11]. Эти отклонения снижают прочность кости, что при нагрузке приводит к увеличению количества микропереломов трабекул [12], которые сдавливают мелкие сосуды. 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 АН. [13, 14]. По данным Английского регистра, частота остеонекроза в популяции Великобритании в период между 1989 и 2003 годами находилась в диапазоне от 1,4 до 3,0 на 100 000 населения. При этом 75,9 % случаев приходилось на головку бедренной кости. [15]. В России асептический некроз в структуре заболеваемости костно-мышечной системы взрослого населения не выделен, тем более нет данных о количестве асептического некроза таранной кости.

Течение асептического некроза имеет стремительный характер, однако при раннем выявлении заболевания прогноз более благоприятный, а консервативное лечение может дать хороший результат и позволит сохранить функцию сустава.

Цель исследования. Создание алгоритма диагностики и лечения асептического некроза костей на основе оценки уровня доказательности литературных данных.

Дизайн

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных. Предпочтение отдавалось работам, которые могли бы быть отнесены к высокому уровню достоверности доказательств.

Ссылки на источники информации приведены в порядке их упоминания в тексте.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Medline, Embase, Web of Science и Cochrane Library. Глубина поиска – 50 лет, ввиду наличия систематических обзоров литературы в рамках предшествующих международных клинических рекомендаций.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов, оценка достоверности в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств: обзоры опубликованных мета-анализов, систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств: при отборе публикаций в качестве потенциальных источников доказательств использованную в каждом исследовании методологию изучали отдельно для оценки ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на уровень убедительности рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивали независимо.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций: в данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности доказательности (табл. 1, 2) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs): рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не исследовались.

Метод валидации рекомендаций: внешняя экспертная оценка, внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, просили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций).

Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экс-

пертами, которых, прежде всего, просили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации. Уровень убедительности (сила) рекомендаций (табл. 3) на основании соответствующих степеней достоверности доказательств приводится в конце каждой рекомендации.

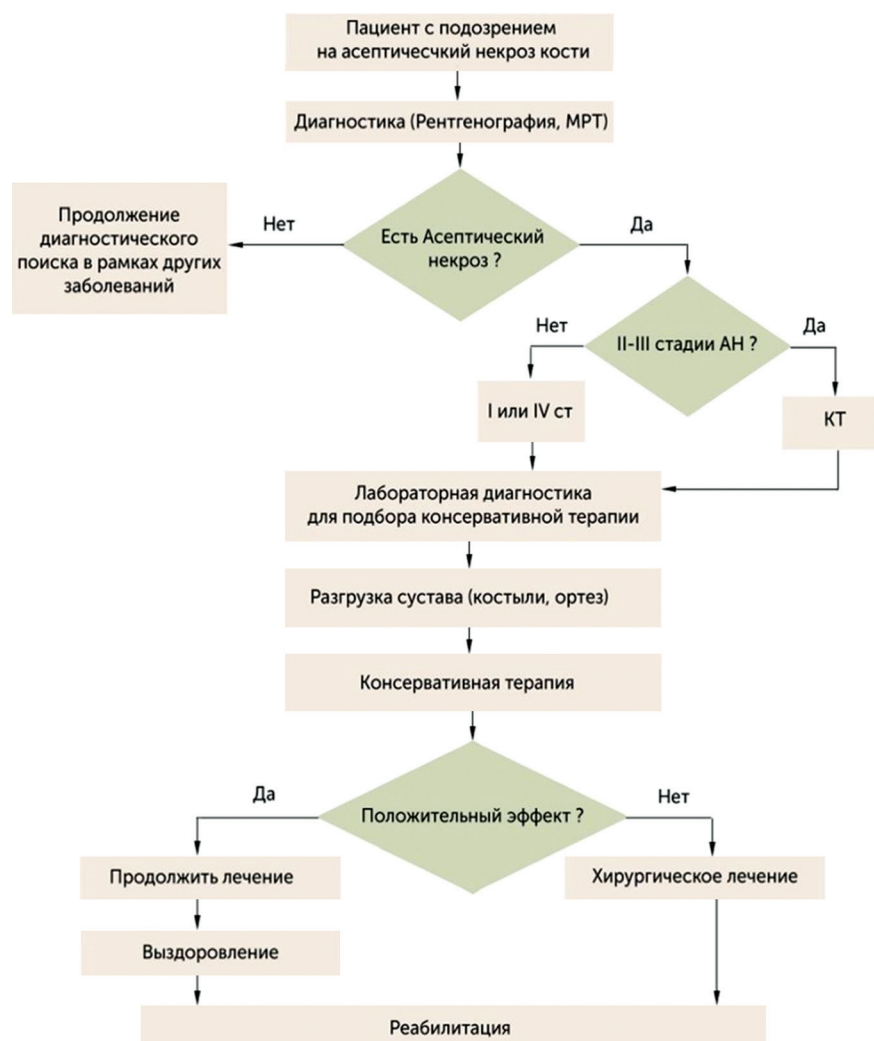


Рис. 1. Алгоритм действий врача

Таблица 1

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация: отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Клиническое обследование

Анализ клинического статуса пациентов с асептическим некрозом включает проведение физикального осмотра с оценкой болевого статуса (по визуальной аналоговой шкале боли – ВАШ) и функции голеностопного сустава с оценкой стадии заболевания по рентгенологической и МРТ картине.

Комментарий. В остром периоде пациенты указывают на боль в области сустава, ее усиление при активных и пассивных движениях и осевой нагрузке [16].

Отек мягких тканей области сустава и покраснение кожи, как правило, отсутствуют, температура кожи в области сустава остается нормальной или слегка повышенной. 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 пациенты часто вспоминают травму голеностопного сустава, хотя характер ее может быть незначительный. Эффект от приема нестероидных противовоспалительных средств может быть кратковременным или отсутствовать. На поздних стадиях заболевания при импресии суставных поверхностей и развитии вторичного остеоартрита болевой синдром может быть постоянным, движения в суставе значительно ограничены.

При постановке диагноза асептического некроза таранной кости для выбора тактики лечения и прогноза заболевания может использоваться 6-ти стадийная классификация Anderson [17] (основана на анализе результатов МРТ и КТ), 5-ти стадийная классификация Nepple [18] (на основе МРТ-исследования), 3-х стадийная классификация Pritsch [19], основанная на оценке степени повреждения гиалинового хряща, выявленного при артроскопическом исследовании голеностопного сустава, или более сложной классификации Mintz [20], включающей не только объем поражения, но и локализацию, оценку стабильности фрагмента и его смещение.

Однако для унификации и простоты оценки поражения рекомендуется Классификация ARCO (Association Research Circulation Osseous), разработанная международной ассоциацией исследования костной ткани для оценки тяжести остеонекроза головки бедренной кости, которая является достаточно универсальной для всех локализаций, с указанием стадии заболевания, что определяет тактику лечения [21].

Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий. Классификация ARCO [22] включает 4 основные стадии заболевания (табл. 4). При анализе поражения производится оценка суставной поверхности и субхондральной кости соответствующих локализаций с учетом рентгенографии, МРТ, КТ.

Таблица 4

Классификация ARCO (Association Research Circulation Osseous)

Стадия	0	1	2	Ранняя 3	Поздняя 3	4
Изменения	Все исследования в норме	На Rg, КТ – норма. Изменения только на МРТ и скintiографии	НЕТ КОЛЛАПСА, НЕТ СИМПТОМА ПОЛУМЕСЯЦА. На Rg: склероз, очаговый остеопороз	НЕТ КОЛЛАПСА, СИМПТОМ ПОЛУМЕСЯЦА. На Rg: уплотнение субхондральной кости	КОЛЛАПС СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ. На Rg: уплотнение суставной поверхности	ОСТЕОАРТРИТ, сужение суставной щели, разрушение суставных поверхностей
Методы диагностики	Rg, КТ, МРТ, скintiография	МРТ, скintiография. Количественная оценка повреждения только по МРТ	Rg, КТ, МРТ, скintiография. Количественная оценка повреждения по МРТ и Rg	Только Rg и КТ. Количественная оценка повреждения по Rg	Только Rg и КТ. Количественная оценка повреждения по Rg	Только Rg

Лабораторная диагностика

Лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма, паратгормон крови) **рекомендуется** выполнять для дифференциальной диагностики остеонекроза с другими заболеваниями костей и суставов и персонализированной фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани в зоне остеонекроза [23, 24].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. При остеонекрозе клинический анализ крови и показатели гомеостаза кальция не имеют каких-либо отклонений от нормы.

Дифференциальный диагноз остеонекроза рекомендуется проводить с импрессионным переломом (S82.1, S72.4), рассекающим остеохондритом (M93), транзиторным отеком костной ткани (транзиторный остеопороз) (нет в МКБ-10), остеоитом костей при остеоартрите и остеоартрозе (M85.3), инфекционным артритом/остеомиелитом (M86), опухолевыми и опухолеподобными поражением костей (метастаз) (C79.5), системными заболеваниями (M30–M36), которые могут привести к поражению сустава [21, 25–27].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий. В случае выявления гиперкальциемии и гиперкальциурии потребуются исключение гиперпаратиреоидной остеодистрофии, онкологической патологии; гипокальциемии – остеомалации; отклонения уровня паратгормона – гипер- или гипопаратиреоза различного генеза; повышения СОЭ или отклонений в формуле крови – исключение патологии костного мозга.

Инструментальные методы обследования

При стандартной рентгенографии визуализация патологии возможна только после появления линии склероза на границе здоровой кости и зоны остеонекроза (2 стадия по ARCO). При локализации зоны асептического некроза в субхондральной зоне 3 и 4 стадии проявляются наличием деформации суставной поверхности, наличием симптома полумесяца или признаков вторичного деформирующего остеоартрита сустава (остеофиты, сужение суставной щели, разрушение суставной поверхности и образование костных кист) [28].

Несмотря на малоинформативность рентгенографии на ранних стадиях заболевания, ее рекомендуется выполнять для проведения дифференциальной диагностики с другими патологиями [28].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

– МРТ рекомендуется рассматривать как основной метод выявления начальных стадий асептического некроза [9, 29].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий. По данным МРТ стадия 1 (ARCO) характеризуется отеком костной ткани в субхондральной зоне. На 2 стадии отмечается наличие гипеохогенной линии склероза (в режиме T1), ограничивающей поврежденный участок от здоровой кости. Импрессия суставной поверхности отсутствует. Вокруг ограниченного участка остеонекроза, как правило, отмечается отек костной ткани, выраженность которого зависит, в том числе, от дав-

ности заболевания. В зависимости от наличия коллапса суставной поверхности в классификации ARCO третью стадию разделяют на раннюю 3 – есть импрессия (уплотнение) субхондральной кости, «симптом полумесяца» при сохранении суставной поверхности и гиалинового хряща, и позднюю 3 – коллапс суставной поверхности. 4 стадия проявляется наличием вторичного остеоартрита голеностопного сустава, разрушением суставных поверхностей либо отсутствием хрящевого покрытия в зоне асептического некроза. Часто имеется синовит и кистозная перестройка субхондральной кости.

Уже на ранних стадиях асептического некроза нарушаются внутренние структурные и, как следствие, функциональные характеристики гиалинового хряща, покрывающего суставные поверхности. Одним из современных методов выявления данных нарушений является МРТ-исследование с использованием Т2-картирования, что позволяет оценить гидратацию гиалинового хряща [30].

– Для лучшей визуализации импрессии субхондральной кости, по данным Стивенса с соавторами [31], рекомендуется использовать компьютерную томографию (КТ) пораженного сустава. Она более информативна при решении вопроса о необходимости оперативного лечения, выбора способа вмешательства, проведения дифференциальной диагностики между ранней и поздней третьей стадиями или контроля динамики развития асептического некроза после оперативного лечения [32].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

– Сцинтиграфия, используемая ранее, с развитием МРТ потеряла свою диагностическую ценность. Ее рекомендуется использовать только для дифференциальной диагностики в сложных случаях [33].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

– Для выявления общей потери минеральной плотности костной ткани (МПК) рекомендуется использовать двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию (ДХА) [5, 34, 35].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Потеря МПК может и не быть причиной развития остеонекроза, однако в ряде случаев остеонекроз развивается на фоне остеопороза или остеопении. Дефицит МПК может влиять на тактику и длительность консервативной терапии и прогноз течения заболевания [5, 34, 35].

Консервативное лечение

Учитывая многофакторность развития патологии, консервативная терапия должна включать разгрузку сустава в комбинации с назначением обезболивающих препаратов, остеотропной терапии, антирезорбтивных или анаболических препаратов, сосудистой терапии, внутрисуставного введения лекарственных средств и физиотерапию. Использование препаратов в качестве монотерапии считается менее эффективным.

На ранних стадиях заболевания **рекомендуется** разгрузка сустава с помощью костылей или жесткого ортеза на голеностопный сустав и трости в противоположной от пораженной конечности руке на срок не менее трех месяцев [36].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий. Разгрузка голеностопного сустава на ранних стадиях асептического некроза необходима для снижения риска импрессии суставной поверхности, так как при ходьбе [37] нагрузка на суставную поверхность увеличивается в 3,5 раза, что при наличии микропереломов в субхондральной зоне может быть критическим для пациента и привести к разрушению сустава. Рекомендована ходьба на костылях или фиксация голеностопного сустава в брейсе (ортезе) с жесткими боковыми опорами в комбинации с тростью в противоположной от поражения руке.

Для купирования боли у пациентов с высоким риском желудочно-кишечной патологии рекомендуется отдавать предпочтение высокоселективным нестероидным противовоспалительным средствам из группы коксибов, у пациентов с высоким риском кардиоваскулярной патологии – неселективным НПВС (Напроксен до 500 мг/сут.) [38, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий. При сохранении боли после начала разгрузки возможно назначение нестероидных противовоспалительных средств, выбор которых осуществляется с учетом сопутствующей патологии пациента.

При остеонекрозе для купирования болевого синдрома не рекомендуется введение инъекционных глюкокортикоидов в связи с высоким риском прогрессирования заболевания [41].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

В качестве базисной терапии при остеонекрозе с первых дней после выявления заболевания рекомендуется ежедневный прием препаратов кальция (500–1000 мг/сут.) в комбинации с колекальциферолом**/альфакальцидолом** [42, 43].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Для восстановления костной ткани при лечении остеонекроза назначение препаратов кальция и колекальциферол**/альфакальцидола** является базисной терапией. Уникальная роль кальция в обеспечении структуры костной ткани и регуляции внутриклеточных процессов при формировании кости показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [44].

При назначении препаратов кальция учитывается количество соли, содержащей 1000 мг Са⁺⁺, поэтому

наиболее широко в комплексном лечении используется карбонат кальция.

Альтернативой соли карбоната кальция может быть оссеин-гидроксиапатитный комплекс, в котором кальций находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), всасывание кальция в этом случае идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция крови [45]. Дефицит или недостаточность D-гормона (в литературе нередко используется термин витамин D) [46] часто встречается у пациентов с различной патологией, в том числе остеонекрозом костей, особенно у лиц старшего и пожилого возраста (оценивается его транспортная форма – 25ОНD). Недостаток D-гормона приводит к гипокальциемии и, как следствие, к вторичному гиперпаратиреозу, при котором необходимое количество кальция мобилизуется из кости за счет активации остеокластов, разрушающих кость, что снижает ее прочностные свойства. Эти нарушения являются основанием для назначения препаратов витамина D** [47] в комбинации с препаратами кальция, что улучшает формирование и качество костной ткани [48].

Дозировки препаратов базисной терапии для лечения остеонекроза представлены в таблице 5.

В случае использования колекальциферол** доза препарата назначается согласно федеральным клиническим рекомендациям «Остеопороз» (минимум 800 МЕ в сутки), под контролем витамина D крови один раз в 3–6 мес., с последующей коррекцией дозы для достижения уровня не менее 40 нг/мл [49].

При остеонекрозе костей на фоне базисной терапии (карбонат кальция/оссеин-гидроксиапатитный комплекс и колекальциферол**/альфакальцидол**), проводимой с первых дней после выявления заболевания, **рекомендуются** антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты или #деносунаб**) [50–52].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Основными антирезорбтивными препаратами остаются бисфосфонаты. В США, по данным Американской Академии хирургов-ортопедов (ААНКС), доля бисфосфонатов при лечении асептического некроза составляет 10 % [50].

Их назначение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, так и в окружающей костной ткани [53].

Использование антирезорбтивных препаратов, предотвращая потерю костной ткани, на ранних стадиях заболевания может снизить риск коллапса субхондральной кости [54].

Таблица 5

Начальные дозы препаратов кальция и альфакальцидола (базисная терапия) при остеонекрозе в зависимости от исходного уровня кальция крови [42]

Исходный показатель кальция крови	Доза альфакальцидола**	Доза препаратов кальция
2,35 ммоль/л и выше	0,5–0,75 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем уровня кальция каждые 3 месяца в течение 1 года для коррекции дозы препарата	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс по 1 таблетке 2 раза в день или препарат кальция 500–1000 мг в сутки в течение всего периода лечения
2,0–2,30 ммоль/л	0,75–1,0 мкг ежедневно в течение 3 мес. с контролем кальция крови 1 раз в 3 мес. в течение всего периода лечения	С 1-го дня лечения оссеин-гидроксиапатитный комплекс по 2 таблетки 2 раза в день первые 3 мес., далее по 1 таблетке 2 раза в день или препарат кальция 500–1000 мг в течение всего периода лечения

Такая возможность использования бисфосфонатов показана в ряде исследований. Однако в связи с отсутствием в аннотации к бисфосфонатам указаний на возможность их использования при асептическом некрозе, назначение данной группы препаратов при остеонекрозе с юридической точки зрения может быть off label. Часто используются пероральные бисфосфонаты, например, Алендронат** в дозе 70 мг в неделю [51], одним из его недостатков является низкая compliance, в связи с чем применение внутривенных форм, таких как Золедроновая кислота** 5 мг (1 раз в год), считается более перспективным [55, 56]. Помимо прямого антирезорбтивного действия, и, как следствие, снижения отека костной ткани [55], бисфосфонаты обладают значительным обезболивающим эффектом, что улучшает качество жизни пациентов [56, 57].

Использование в качестве антирезорбтивного препарата моноклонального антитела к RANKL – деносумаба** 60 мг 1 раз в 6 месяцев имеет меньшую доказательную базу, однако препарат может применяться для лечения пациентов с ограниченной возможностью применения БФ в связи с нарушением азотовыделительной функции почек, а также при неэффективности используемых бисфосфонатов в течение всего периода лечения [52]. Восстановление костной ткани на ранних стадиях асептического некроза может происходить уже после 3–6 мес. лечения, однако, учитывая особенность костного метаболизма при асептическом некрозе, для снижения риска рецидива рекомендована продолжительность терапии не менее 1 года.

В качестве анаболической терапии у пациентов с низким уровнем костеобразования при лечении остеонекроза рекомендуется назначение терипаратида в дозе 20 мкг 1 раз в день подкожно в течение всего периода лечения, но не более двух лет [58].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. В ряде исследований показана возможность использования анаболической терапии в лечении остеонекроза костей. Так, например, терипаратид является препаратом, способным стимулировать костеобразование. Его эффективность при остеонекрозе доказана в сравнительном исследовании с алендронатом [58].

Для оказания ангиопротективного и антиагрегационного действия, улучшения коллатерального кровотока, торможения агрегации тромбоцитов с увеличением микроциркуляции и снижения риска артериального тромбоза **рекомендуется** назначение дипиридомол в дозе 75 мг в сутки в течение 3-х недель [59].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Учитывая, что первично или вторично при идиопатическом остеонекрозе происходит нарушение микроциркуляции, еще одним компонентом лечения в качестве антиагреганта и ангиопротективного средства с первых дней после постановки диагноза назначается дипиридомол [60].

В качестве антиагрегантного, ангиопротективного и сосудорасширяющего средства для улучшения микроциркуляции в зоне остеонекроза рекомендуется использовать илопрост в дозе 20 мкг/1 мл в день в течение 5 дней [61, 62].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. В качестве вазодилататора возможно использование илопроста. Он является аналогом простаглицлинов, снижает внутрикостное давление и улучшает состояние микроциркуляторного русла. Применяется ежедневно, внутривенно, в виде 6-ти часовой инфузии в периферическую вену или установленный центральный катетер со средней скоростью 0,5–2 нг/кг/мин при помощи инфузоматора [61, 63]. Данная терапия должна проводиться исключительно в условиях стационара или амбулатория с наличием реанимационной бригады в связи с высоким риском снижения артериального давления [61].

При ассоциации остеонекроза с тромбофилией или гипофибринолизом, для предотвращения прогрессирования болезни на 1–2 стадии ARCO, в комплексной терапии рекомендуются антикоагулянты, в частности эноксипарин натрия** в дозе от 4000 МЕ (0,4 мл) до 6000 МЕ (0,6 мл) в сутки подкожно, длительностью от 2 до 12 недель [64, 65].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Комбинация эноксипарина** с препаратами, влияющими на гемостаз (салицилаты системного действия, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, НПВП, включая кеторолак, тромболитики – альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа), связана с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения, в связи с чем рекомендуется их отмена до начала терапии эноксипарином**. При вынужденной комбинации эноксипарина** с ингибиторами агрегации тромбоцитов (дипиридомол) или ацетилсалициловой кислотой в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей [66].

Учитывая, что в синовиальной жидкости пациентов с асептическим некрозом отмечено повышение уровня хондроитин сульфата, что подтверждает разрушение гиалинового хряща [67] даже на ранних стадиях заболевания, **рекомендуется** применение препаратов хондроитина и глюкозамина [68].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Достаточно эффективным методом для уменьшения синовита и улучшения трофики сустава может быть внутрисуставная озонотерапия. Ее **рекомендуется** проводить при начальных стадиях остеонекроза, при сохранности суставной поверхности и гиалинового хряща [69].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий. Применение медицинского озона основывается на его способности быстро купировать боль и улучшать подвижность сустава. Распространению метода способствовало и отсутствие у озона побочных эффектов [70–72]. По имеющимся данным [69], в ряде случаев комбинация озонотерапии с препаратами гиалуроновой кислоты или плазмой, богатой тромбоцитами, повышает терапевтический эффект последних [73, 74].

Хирургическое лечение

На стадии 1–2 (ARCO) остеонекроза таранной кости туннелизация (декомпрессия) очага **рекомендуется** в случае сохранения болевого синдрома не ранее чем через 3 месяца от начала консервативного лечения [36].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий. У пациентов с 1–2 стадиями асептического некроза таранной кости доказан клинический эффект декомпрессии. Однако применять ее следует не ранее чем через 3 месяца после начала консервативной терапии и лишь в случае отсутствия эффекта от последней [36]. Применение туннелизации в более ранние сроки может усилить резорбцию и привести к прогрессированию заболевания. Процедура выполняется малоинвазивно под контролем электронно-оптического преобразователя [75]. Возможна комбинация декомпрессии таранной кости с внутрикостным введением биологически активных материалов, стимулирующих процессы ремоделирования.

На стадии 3 (ARCO) остеонекроза таранной кости рекомендуется выполнение костной пластики очага в сочетании с ранее назначенной консервативной терапией [76].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Возможно выполнение костной пластики как васкуляризированным аутооттрансплантатом на сосудистой ножке из мышечка бедренной кости либо из кубовидной кости стопы, так и пластика не васкуляризированным аутооттрансплантатом из гребня подвздошной или пяточной костей. Основной целью пластики является поддержание архитектоники таранной кости. При использовании васкуляризированного трансплантата возможно увеличение объема кровотока в зоне асептического некроза [76].

На стадии 3–4 (ARCO) остеонекроза таранной кости с сохранением ее структуры и вторичном артрите **рекомендуется** выполнение эндопротезирования голеностопного сустава [77].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий. Выполнение эндопротезирования [77] голеностопного сустава возможно лишь при сохранении нормально архитектоники таранной кости. В противном случае значительно возрастает процент ревизионных вмешательств из-за нестабильности компонентов [78].

На 4 стадии остеонекроза, при лизисе таранной кости рекомендуется рассматривать возможность частичного или полного ее протезирования [79].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий. Выделяют тотальное протезирование, когда выполняется замещение всей кости, и парциальное протезирование, при котором в зависимости от степени повреждения замещаются определенные анатомические участки [79].

Подготовка имплантата для выполнения протезирования таранной кости выполняется на основании 3D-реконструкции результатов компьютерной томографии контралатерального голеностопного сустава. При парциальном протезировании возможно использование специальных имплантов, направленных на замещение части дефекта таранной кости.

При наличии вальгусной или варусной деформации более 15 градусов и необходимости коррекции угловых деформаций **рекомендуется** артродезирование голеностопного сустава (большеберцово-пяточное артродезирование либо артродезирование по Blair) [80, 81].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с асептическим некрозом костей составлены в соответствии с требованиями к разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от

21.11.2011 г. № 323 – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике остеонекроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment / K.N. Malizos, A.H. Karantanas, S.E. Varitimidis, Z.H. Dailiana, K. Bargiotas, T. Maris // Eur. J. Radiol. 2007. Vol. 63, No 1. P. 16–28. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019.
2. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез / Е.В. Ильиных, В.Г. Барскова, П.И. Лидов, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 17–24.
3. Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326, No 22. P. 1473–1479. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206.
4. Canale S.T., Belding R.H. Osteochondral lesions of the talus // J. Bone Joint Surg. Am. 1980. Vol. 62, No 1. P. 97–102.
5. Yamamoto T., Bullough P.G. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture // J. Bone Joint Surg. Am. 2000. Vol. 82, No 6. P. 858–866. DOI: 10.2106/00004623-200006000-00013.
6. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head / D. Varoga, W. Drescher, M. Pufe, G. Groth, T. Pufe // Clin. Orthop. Relat. Res. 2009. Vol. 467, No 12. P. 3273–3282. DOI: 10.1007/s11999-009-1076-3.
7. Mont M.A., Jones L.C., Hungerford D.S. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. Vol. 88, No 5. P. 1117–1132. DOI: 10.2106/JBJS.E.01041.
8. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head / J. Aya-ay, S. Athavale, S. Morgan-Bagley, H. Bian, F. Baus, H.K. Kim // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22, No 1. P. 93–100. DOI: 10.1359/jbmr.060817.
9. 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.
10. 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. 1941–1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905.
11. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisone / J. Yang, L. Wang, Y. Xu, K. Fan, J. Wang // Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2008. Vol. 22, No 3. P. 271–275. (in Chinese)
12. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing: histological assessment of femoral bone from retrieval specimens / R.T. Steffen, N.A. Athanasou, H.S. Gill, D.W. Murray // J. Bone Joint Surg. Br. 2010. Vol. 92, No 6. P. 787–793. DOI: 10.1302/0301-620X.92B6.23377.

13. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика поражения тазобедренных суставов при ревматических заболеваниях / Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 8. С. 442-446.
14. Hungerford D.S., Lennox D.W. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment // Orthop. Clin. North Am. 1985. Vol. 16, No 4. P. 635-654.
15. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK / C. Cooper, M. Steinbuch, R. Stevenson, R. Miday, N.B. Watts // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21, No 4. P. 569-577. DOI: 10.1007/s00198-009-1003-1.
16. 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. Vol. 186, No 6. P. 1761-1770. DOI: 10.2214/AJR.05.0086.
17. Osteochondral fractures of the dome of the talus / I.F. Anderson, K.J. Crichton, T. Grattan-Smith, R.A. Cooper, D. Brazier // J. Bone Joint Surg. Am. 1989. Vol. 71, No 8. P. 1143-1152.
18. Hepple S., Winson I.G., Glew D. Osteochondral lesions of the talus: a revised classification // Foot Ankle Int. 1999. Vol. 20, No 12. P. 789-793. DOI: 10.1177/107110079902001206.
19. Pritsch M., Horoshovski H., Farine I. Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus // J. Bone Joint Surg. Am. 1986. Vol. 68, No 6. P. 862-865.
20. Osteochondral lesions of the talus: a new magnetic resonance grading system with arthroscopic correlation / D.N. Mintz, G.S. Tashjian, D.A. Connell, J.T. Deland, M. O'Malley, H.G. Potter // Arthroscopy. 2003. Vol. 19, No 4. P. 353-359. DOI: 10.1053/jars.2003.50041.
21. Grieser T. Atraumatische und aseptische Osteonekrose großer Gelenke // Radiologe. 2019. Vol. 59, No 7. P. 647-662. DOI: 10.1007/s00117-019-0560-3.
22. Gardeniers J.V.M. Report of the Committee of Staging and Nomenclature // ARCO News Letter. 1993. Vol. 5, No 2. P. 79-82.
23. Singer F.R., Eyre D.R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice // Cleve. Clin. J. Med. 2008. Vol. 75, No 10. P. 739-750. DOI: 10.3949/ccjm.75.10.739.
24. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover // Endocr. Rev. 1988. Vol. 9, No 4. P. 437-449. DOI: 10.1210/edrv-9-4-437.
25. Differentiation, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis, Osteonecrosis, and Rapidly Progressive Osteoarthritis / R. Pivec, A.J. Johnson, S.F. Harwin, M.A. Mont // Orthopedics. 2013. Vol. 36, No 2. P. 118-125. DOI: 10.3928/01477447-20130122-04.
26. Ragab Y., Emad Y., Abou-Zeid A. Bone marrow edema syndromes of the hip: MRI features in different hip disorders // Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 27, No 4. P. 475-482. DOI: 10.1007/s10067-007-0731-x.
27. Osteonecrosis of the knee: differences among idiopathic and secondary types / J. Narváez, J.A. Narváez, J. Rodriguez-Moreno, D. Roig-Escobet // Rheumatology (Oxford). 2000. Vol. 39, No 9. P. 982-989. DOI: 10.1093/rheumatology/39.9.982.
28. Experimental study on phase-contrast imaging with synchrotron hard X-ray for repairing osteonecrosis of the femoral head / W. Sun, Z.R. Li, Y.R. Yang, Z.C. Shi, B. Wang, B. Liu, S. Shi // Orthopedics. 2011. Vol. 34, No 9. P. e530-e534. DOI: 10.3928/01477447-20110714-07.
29. Resonancia magnética de la osteonecrosis espontánea de la rodilla: ¿existe un proceso agudo o crónico predisponente? / M.F. Cegarra Navarro, M. Martínez Fernández, A. Blanco Barrio, F. Lloret Estañ // Radiología. 2010. Vol. 52, No 3. P. 234-240. DOI: 10.1016/j.rx.2009.12.013.
30. Loaded versus unloaded magnetic resonance imaging (MRI) of the knee: Effect on meniscus extrusion in healthy volunteers and patients with osteoarthritis / R. Patela, M. Eltgroth, R. Souza, C.A. Zhang, S. Majumdar, T.M. Link, D. Motamedi // Eur. J. Radiol. Open. 2016. Vol. 3. P. 100-107. DOI: 10.1016/j.ejro.2016.05.002.
31. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging / K. Stevens, C. Tao, S.U. Lee, N. Salem, J. Vandevenne, C. Cheng, G. Neumann, A. Valentin- Opran, P. Lang // AJR Am. J. Roentgenol. 2003. Vol. 180, No 2. P. 363-368. DOI: 10.2214/ajr.180.2.1800363.
32. Dual- and multi-energy CT: principles, technical approaches, and clinical applications / C.H. McCollough, S. Leng, L. Yu, J.G. Fletcher // Radiology. 2015. Vol. 276, No 3. P. 637-653. DOI: 10.1148/radiol.2015142631.
33. Ryu K.N., Jin W., Park J.S. Radiography, MRI, CT, bone scan and PET-CT. In: Osteonecrosis / Koo K.H., Mont M.A., Jones L.C., eds. Heidelberg: Springer. 2014. P. 179-195. DOI: 10.1007/978-3-642-35767-1_23.
34. Spontaneous osteonecrosis of the knee associated with tibial plateau and femoral condyle insufficiency stress fracture / J.A. Narváez, J. Narváez, E. De Lama, A. Sánchez // Eur. Radiol. 2003. Vol. 13, No 8. P. 1843-1848. DOI: 10.1007/s00330-002-1775-6.
35. Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: A Retrospective Analysis by Using MRI and DEXA / A. Horikawa, N. Miyakoshi, Y. Shimada, H. Kodama // Open Orthop. J. 2016. Vol. 10. P. 532-538. DOI: 10.2174/1874325001610010532.
36. Treatments for avascular necrosis of the talus: a systematic review / C.E. Gross, B. Haughom, J. Chahal, G.B. Holmes Jr. // Foot Ankle Spec. 2014. Vol. 7, No 5. P. 387-397. DOI: 10.1177/1938640014521831.
37. Bergmann G., Graichen F., Rohlmann A. Hip joint forces during walking and running, measurement in two patients // J. Biomech. 1993. Vol. 26, No 8. P. 969-990. DOI: 10.1016/0021-9290(93)90058-m.
38. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis / J.Y. Reginster, K. Malmstrom, A. Mehta, G. Bergman, A.T. Ko, S.P. Curtis, A.S. Reicin // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66, No 7. P. 945-951. DOI: 10.1136/ard.2006.059162.
39. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo, N. Veronese, N.K. Arden, J. Branco, E.M. Curtis, N.M. Al-Daghri, G. Herrero-Beaumont, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier, F. Rannou, R. Rizzoli, R. Roth, D. Uebelhart, C. Cooper, J.Y. Reginster // Semin. Arthritis Rheum. 2019. Vol. 9, No 3. P. 337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
40. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / P. Patrignani, S. Tacconelli, A. Bruno, C. Sostres, A. Lanás // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 4, No 5. P. 605-621. DOI: 10.1586/ecp.11.36.
41. Weinstein R.S. Glucocorticoid-induced osteonecrosis // Endocrine. 2012. Vol. 41, No 2. P. 183-190. DOI: 10.1007/s12020-011-9580-0.
42. Шумский А.А. Диагностика и фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2015. 24 с.
43. Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости. : мед. технология / ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий ; сост.: С.П. Миронов, С.С. Родионова, А.А. Шумский. М. : [б. и.], 2011. 11 с.
44. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women / M. Varenna, L. Binelli, S. Casari, F. Zucchi, L. Sinigaglia // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86, No 3. P. 639-644. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.639.
45. Buclin T., Jacquet A.F., Burckhardt P. Absorption intestinale de gluconate de calcium et de complexe osséino-minéral: évaluation par des dosages conventionnels // Schweiz. Med. Wochenschr. 1986. Vol. 116, No 50. P. 1780-1783.
46. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // Dermatendocrinol. 2013. Vol. 5, No 1. P. 51-108. DOI: 10.4161/derm.24494.
47. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials / H.A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, J.A. Baron, P. Burckhardt, R. Li, D. Spiegelman, B. Specker, J.E. Orav, J.B. Wong, H.B. Staehelin, E. O'Reilly, D.P. Kiel, W.C. Willett // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86, No 6. P. 1780-1790. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1780.
48. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study / A.M. Doetsch, J. Faber, N. Lynnerup, I. Wätjen, H. Bliddal, B. Danneskiold-Samsøe // Calcif. Tissue Int. 2004. Vol. 75, No 3. P. 183-188. DOI: 10.1007/s00223-004-0167-0.
49. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. Торопова, Л.И. Алексеева, Е.В. Бирюкова, Т.А. Гребенникова, Л.К. Дзеранова, А.В. Древал, Н.В. Загородний, А.В. Ильин, И.В. Крюкова, О.М. Лесняк, Е.О. Мамедова, О.А. Никитинская, Е.А. Пигарова, С.С. Радионова, И.А. Скрипникова, Н.В. Тарбаева, Л.Я. Фарба, Т.Т. Цориев, Т.О. Чернова, С.В. Юренина, О.В. Якушевская, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 6. С. 392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426.
50. Intravenous Bisphosphonate Therapy for Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in Adolescents / M. Ramachandran, K. Ward, R.R. Brown, C.F. Munns, C.T. Cowell, D.G. Little // J. Bone Joint Surg. Am. 2007. Vol. 89, No 8. P. 1727-1734. DOI: 10.2106/BJS.F.00964.
51. 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.
52. Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome / T. Rolvien, T. Schmidt, S. Butscheidt, M. Amling, F. Barvencik // Injury. 2017. Vol. 48, No 4. P. 874-879. DOI: 10.1016/j.injury.2017.02.020.
53. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders / M.G. Zywiol, M.S. McGrath, T.M. Seyler, D.R. Marker, P.M. Bonutti, M.A. Mont // Orthop. Clin. North Am. 2009. Vol. 40, No 2. P. 193-211. DOI: 10.1016/j.ccl.2008.10.010.

54. Osteonecrosis of the knee: review / A.R. Karim, J.J. Cherian, J.J. Jauregui, T. Pierce, M.A. Mont // *Ann. Transl. Med.* 2015. Vol. 3, No 1. P. 6. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13.
55. Agarwala S., Vijayvargiya M. Single Dose Therapy of Zoledronic Acid for the Treatment of Transient Osteoporosis of Hip // *Ann. Rehabil. Med.* 2019. Vol. 43, No 3. P. 314-320. DOI: 10.5535/arm.2019.43.3.314.
56. Agarwala S., Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis // *J. Orthop. Surg. Res.* 2019. Vol. 14, No 1. P. 112. DOI: 10.1186/s13018-019-1152-7.
57. Efficacy of zoledronate in treating osteonecrosis of femoral head: a randomized controlled trial / M. Cross, M. Macara, E. Little, M. Chan, D. Little, R. Buchbinder, C.L. Hill, E. Duncan, C. Inderjeeth, G. Major, P. Sambrook, L. March // *Osteoarthritis and Cartilage. Abstracts.* 2018. Vol. 26, No Suppl. 1. P. S309-S310. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.622.
58. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate / R. Arai, D. Takahashi, M. Inoue, T. Irie, T. Asano, T. Konno, M.A. Terkawi, T. Onodera, E. Kondo, N. Iwasaki // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. Vol. 18, No 1. P. 24. DOI: 10.1186/s12891-016-1379-y.
59. Родионова С.С., Шумский А.А. Новый подход к лечению ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости // Третий Российский конгресс по остеопорозу: сборник тезисов. Екатеринбург, 2008. С. 54.
60. Cardiovascular and Cerebrovascular Events Are Associated With Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head / P.H. Sung, Y.H. Yang, H.J. Chiang, J.Y. Chiang, C.J. Chen, H.K. Yip, M.S. Lee // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2018. Vol. 476, No 4. P. 865-874. DOI: 10.1007/s11999.00000000000000161.
61. Long-term Clinical Results after Ilprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis / T. Claßen, A. Becker, S. Landgraaber, M. Haversath, X. Li, C. Zilkens, R. Krauspe, M. Jäger // *Orthop. Rev. (Pavia).* 2016. Vol. 8, No 1. P. 6150. DOI: 10.4081/or.2016.6150.
62. 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. Wlk, M. Mayerhöfer, F. Landsiedl, N. Aigner // *Wien Klin. Wochenschr.* 2005. Vol. 117, No 1. P. 47-48. DOI: 10.1007/s00508-005-0326-y.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. The impact of preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents on outcomes in older patients with traumatic brain injury / K.A. Peck, R.Y. Calvo, M.S. Schechter, C.B. Sise, J.E. Kahl, M.C. Shackford, S.R. Shackford, M.J. Sise, D.J. Blaskiewicz // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 76, No 2. P. 431-436. DOI: 10.1097/TA.0000000000000107.
67. Use of joint fluid analysis for determining cartilage damage in osteonecrosis of the knee / T. Saito, R. Takeuchi, S. Mitsushashi, M. Uesugi, T. Yoshida, T. Koshino // *Arthritis Rheum.* 2002. Vol. 46, No 7. P. 1813-1819. DOI: 10.1002/art.10367.
68. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens / M. Fransen, M. Agaliotis, L. Nairn, M. Votrubec, L. Bridgett, S. Su, S. Jan, L. March, J. Edmonds, R. Norton, M. Woodward, R. Day; LEGS study collaborative group // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74, No 5. P. 851-858. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
69. Бурмакова Г.М., Савченко А.М. Внутрисуставная озонотерапия в комплексном лечении коксартроза // Медицинский совет. 2011. Т. 7-8. С. 35-38.
70. Iliakis E., Bonetti M., Iliakis A. Osteonecrosis of the femoral head: Could oxygen-ozone therapy become a treatment option? *Journal of Ozone Therapy.* 2015. Vol. 1, No 1. DOI: 10.7203/jo3t.1.1.2015.12163.
71. Siemsen C.H. Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. In: *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie* / Beck E.G., Viebahn-Hänsler R., eds. Landsberg/Lech: Ecomed. 1995. V-9.2 1 - V-9.2 14.
72. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Торгашина А.В. Озонотерапия – недооцененные возможности в лечении заболеваний крупных суставов // Современная ревматология. 2019. Т. 13, № 3. С. 126-129.
73. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study / M. Invernizzi, D. Stagno, S. Carda, E. Grana, A. Picelli, N. Smania, C. Cisari, A. Baricich // *Int. J. Phys. Med. Rehabil.* 2017. Vol. 5. P. 385. DOI: 10.4172/2329-9096.1000385.
74. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthritis / A. Giombini, F. Menotti, A. Di Cesare, F. Giovannangeli, M. Rizzo, S. Moffa, F. Martinelli // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2016. Vol. 30, No 2. P. 621-625.
75. Clinical characteristics of early-stage osteonecrosis of the ankle and treatment outcomes / K. Issa, Q. Naziri, B.H. Kapadia, B.M. Lamm, L.C. Jones, M.A. Mont // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2014. Vol. 96, No 9. P. e73. DOI: 10.2106/JBJS.M.00888.
76. Nunley J.A., Hamid K.S. Vascularized Pedicle Bone-Grafting from the Cuboid for Talar Osteonecrosis: Results of a Novel Salvage Procedure // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2017. Vol. 99, No 10. P. 848-854. DOI: 10.2106/JBJS.16.00841.
77. Total ankle arthroplasty versus ankle arthrodesis – a comparison of outcomes over the last decade / C.D. Lawton, B.A. Butler, R.G. Dekker 2nd, A. Prescott, A.R. Kadakia // *Orthop. Surg. Res.* 2017. Vol. 12, No 1. P. 76. DOI: 10.1186/s13018-017-0576-1.
78. Are our expectations bigger than the results we achieve? A comparative study analysing potential advantages of ankle arthroplasty over arthrodesis / M. Braito, D. Dammerer, G. Kaufmann, S. Fischler, J. Carollo, A. Reinthaler, D. Huber, R. Biedermann // *Int. Orthop.* 2014. Vol. 38, No 8. P. 1647-1653. DOI: 10.1007/s00264-014-2428-5.
79. An Alumina Ceramic Total Talar Prosthesis for Osteonecrosis of the Talus / A. Taniguchi, Y. Takakura, Y. Tanaka, H. Kurokawa, K. Tomiwa, T. Matsuda, T. Kumai, K. Sugimoto // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015. Vol. 97, No 16. P. 1348-1353. DOI: 10.2106/JBJS.N.01272.
80. Ankle arthrodesis: A systematic approach and review of the literature / Y. Yasui, C.P. Hannon, D. Seow, J.G. Kennedy // *World J. Orthop.* 2016. Vol. 7, No 11. P. 700-708. DOI: 10.5312/wjo.v7.i11.700.
81. Management Options in Avascular Necrosis of Talus / M.S. Dhillon, B. Rana, I. Panda, S. Patel, P. Kumar // *Indian J. Orthop.* 2018. Vol. 52, No 3. P. 284-296. DOI: 10.4103/ortho.IJOrtho_608_17.

Рукопись поступила 13.07.2020

Сведения об авторах:

1. Торгашин Александр Николаевич, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия, Email: Dr.torgashin@gmail.com
2. Мурсалов Анатолий Камалович, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия, Email: tamerlanmursalov@gmail.com
3. Родионова Светлана Семеновна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия, Email: Rod06@inbox.ru
4. Загородный Николай Васильевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Information about the authors:

1. Alexander N. Torgashin, M.D., Ph.D., National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation, Email: Dr.torgashin@gmail.com
2. Anatoly K. Mursalov, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation, Email: tamerlanmursalov@gmail.com
3. Svetlana S. Rodionova, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation, Email: Rod06@inbox.ru
4. Nikolay V. Zagorodniy, M.D., Ph.D., Professor, correspondent member of RAS, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation