

Обзор литературы

© Одарченко Д.И., Дзюба Г.Г., Ерофеев С.А., Кузнецов Н.К., 2021

УДК 616.718.41-021.4-002.4(048.8)

DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-270-276

Проблемы диагностики и лечения асептического некроза головки бедренной кости в современной травматологии и ортопедии (обзор литературы)

Д.И. Одарченко, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, Н.К. Кузнецов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

Problems of diagnosis and treatment of aseptic necrosis of the femoral head in contemporary traumatology and orthopedics (literature review)

D.I. Odarchenko, G.G. Dzyuba, S.A. Erofeev, N.K. Kuznetsov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Введение. Асептический некроз головки бедренной кости – тяжелое заболевание, чаще всего ассоциированное с предшествующей травмой, приемом алкоголя, кортикостероидов или с заболеваниями крови. Ранняя диагностика затруднена, нет схемы консервативного лечения с доказанной эффективностью, а используемые органосохраняющие методы оперативного лечения не всегда могут отдалить тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Эндопротезирование обеспечивает хорошие результаты в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, однако распространенность данного заболевания среди людей молодого возраста делает необходимым разработку новых методов консервативного и оперативного лечения. **Цель.** Определить актуальность проблемы диагностики и лечения асептического некроза головки бедренной кости. Изучить опыт современных подходов и концепций в диагностике и лечении АНГБК. Определить спектр наиболее эффективных методов лечения данной патологии. Установить актуальность дальнейшего исследования данной проблематики. **Материалы и методы.** Проведен обзор литературы по базам научных статей PubMed и Google Scholar. Из полученной выборки отбирался материал, соответствующий заявленной теме исследования. При описании некоторых аспектов этиологии, патогенеза и развития методов диагностики и лечения АНГБК были использованы, в том числе, и более ранние публикации (2009–2014 гг.). **Результаты.** Рассмотрены основные современные взгляды на этиологию и патогенез АНГБК. Произведен обзор классических и современных методов диагностики АНГБК. Особенности современного оперативного и консервативного подхода к лечению данной патологии. Выполнен обзор основных классификаций. **Обсуждение.** В диагностике АНГБК важную роль играет раннее выявление и обследование пациентов группы риска. Результаты клинических исследований по применению бисфосфонатов неоднозначны, а мета-анализ пяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) 2016 года не выявил статистически значимых улучшений у пациентов с АНГБК. Гипербарическая оксигенация уменьшает внутритканевую ишемию путем увеличения внеклеточной концентрации кислорода и показывает обнадеживающие результаты. Core-декомпрессия признается стандартом лечения при ранних стадиях АНГБК. На современном этапе рассматривается применение комбинированного лечения бисфосфонатами, core-декомпрессией и мезенхимальными стволовыми клетками. Комбинированная терапия может быть эффективной в замедлении прогрессирования коллапса на ранней стадии АНГБК, однако необходимы дальнейшие исследования для определения отдаленных результатов. **Заключение.** Асептический некроз головки бедренной кости – тяжелое полиэтиологическое заболевание, которое на данный момент недостаточно исследовано. При установке диагноза необходимо учитывать предполагаемые факторы риска, обеспечить раннее выполнение МРТ-исследования. В настоящее время нет данных о консервативном методе лечения ранних стадий АНГБК, который бы имел высокую доказательность и эффективность не только в ближайшем, но и в отдаленном периоде наблюдения. Необходимо проведение дополнительных проспективных рандомизированных клинических исследований для определения эффективности известных и разрабатываемых методов клеточной терапии в лечении АНГБК. **Ключевые слова:** асептический некроз головки бедренной кости, АНГБК, аваскулярный некроз, стволовые клетки, эндопротезирование тазобедренного сустава

Introduction Aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) is a severe disease most commonly associated with previous trauma, alcohol intake, administration of corticosteroids or blood diseases. Early diagnosis is difficult, there is no conservative treatment protocol with proven effectiveness, and the organ-preserving surgical treatments which have been used may not always postpone hip arthroplasty. Arthroplasty provides good results in the short and long-term postoperative period, but the prevalence of this disease among young people requires developing new methods of conservative and operative treatment. **Objective** To determine the problems of diagnosis and treatment of aseptic necrosis of the femoral head; to study the experience of current approaches and concepts in the diagnosis and treatment of ANFH; determine the range of the most effective methods for treating this pathology; to establish the relevance of further research on this issue. **Materials and methods** Literature review was conducted of the sources from PubMed and Google Scholar databases. The material was selected that corresponded to the stated purpose of the research topic. For describing some aspects of the aetiology, pathogenesis and development of methods for diagnosing and treating ANFH, earlier publications (2009–2014) were also used. **Results** The main views on the aetiology and pathogenesis of ANFH have been studied. Classical and current diagnostic methods for ANFH were reviewed as well as current operative and conservative approaches to the treatment of this pathology. A review of the main classifications was conducted. **Discussion** Early detection and examination of at-risk patients plays an important role in the diagnosis of ANFH. The results of clinical trials on the use of bisphosphonates seem mixed, as the meta-analysis in five randomized clinical trials (RCTs) in 2016 showed no statistically significant improvement in patients with ANFH. Hyperbaric oxygenation reduces interstitial ischemia by increasing extracellular oxygen concentration and shows encouraging results. Core decompression is recognized as the standard care in the early stages of ANFH. At present, the use of combined treatment with bisphosphonates, core-decompression and mesenchymal stem cells has been investigated. Combined therapy may be effective in slowing the progression of collapse at an early stage of ANFH, but further research is needed to have long-term results. **Conclusion** Aseptic necrosis of the femoral head is a severe polyetiological disease that has not been sufficiently studied. For its diagnosis, it is necessary to take into account the possible risk factors and to ensure an early MRI study. At present, there is no data on a conservative method of treating the early stages of ANFH, which would have high evidence and effectiveness not only in the immediate, but also in the long-term follow-up. It is necessary to conduct additional prospective randomized clinical trials to determine the effectiveness of already known and developed methods of cell therapy in the treatment of ANFH.

Keywords: osteonecrosis of the femoral head; aseptic necrosis of the femoral head (ANFH); avascular necrosis; stem cells; hip arthroplasty

Проблемы диагностики и лечения асептического некроза головки бедренной кости в современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) / Д.И. Одарченко, Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, Н.К. Кузнецов // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 270-276. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-270-276

Odarchenko D.I., Dzyuba G.G., Erofeev S.A., Kuznetsov N.K. Problems of diagnosis and treatment of aseptic necrosis of the femoral head in contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 2, pp. 270-276. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-270-276

ВВЕДЕНИЕ

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) в настоящее время считается тяжелым заболеванием опорно-двигательного аппарата [1]. Число больных, по данным разных авторов, составляет от 1,5 до 4,7 % от общего количества пациентов с ортопедической патологией, а количество тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава, выполненных по поводу АНГБ, колеблется от 5 до 18 % от ежегодно выполняемых [2, 3]. Асептическому некрозу головки бедренной кости чаще подвержены люди молодого трудоспособного возраста, а именно, мужчины в возрасте от 30 до 50 лет [4].

В настоящее время не существует общепринятой схемы диагностики и раннего выявления АНГБК, что ограничивает возможности консервативного лечения [5]. Разработанные и используемые современные методы консервативной терапии демонстрируют неудовлетворительные результаты: у 75–80 % пациентов в течение довольно небольшого срока (3–4 года) развивается коллапс головки бедренной кости [1]. Быстрое прогрессирование заболевания приводит к тому, что более чем у половины пациентов в первые три года от его начала будет проведено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. АНГБК можно считать самой частой причиной тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в молодом возрасте. И хотя в настоящее время эндопротезирование тазобедренного сустава

является доступным вмешательством с отработанной методикой выполнения, доступными имплантами, низким риском послеоперационных осложнений и быстрой реабилитацией у молодых пациентов [6], его раннее выполнение может привести к ряду проблем. Приводятся данные о том, что АНГБК является серьезным фактором риска ранней нестабильности имплантата при эндопротезировании [7]. Почти у 40 % пациентов через 10 лет потребуются повторное оперативное вмешательство в связи с износом компонентов эндопротеза или поздней нестабильностью. Установка эндопротезов с парой трения «керамика-полиэтилен» или «керамика-керамика», позволяет увеличить срок службы эндопротеза и отсрочить ревизионное вмешательство [8], однако подобные импланты не входят в программу обязательного медицинского страхования, поэтому возможности их использования ограничены. В данном обзоре литературы мы хотим обобщить имеющиеся на настоящий момент данные и углубить понимание этиологии, патогенеза, возможностей диагностики и лечения АНГБК.

Цель: определить актуальность проблемы диагностики и лечения асептического некроза головки бедренной кости. Изучить опыт современных подходов и концепций в диагностике и лечении АНГБК. Определить спектр наиболее эффективных методов лечения данной патологии. Установить актуальность дальнейшего исследования данной проблематики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы был проведен в октябре–ноябре 2019 года по базам научных статей PubMed и Google Scholar. Поиск проводился по ключевым словам: *avascular necrosis femoral head; avascular necrosis; bone necrosis; cartilage disruption; femoral head; Perthes' disease, stem cells; hip arthroplasty*. Из полученной выборки отбирался материал, соответствующий заявленной теме исследования, с преимущественным включением статей с датой публикации 2014–2019 гг. При описании некоторых аспектов этиологии, патогенеза и развития методов диагностики и лечения АНГБК были использованы в том числе, и более ранние публикации (2009–2014 гг.), учитывая актуальность представленной в них информации.

Асептический некроз головки бедренной кости: общие сведения

АНГБК был впервые описан в 1738 г. Munro. В 1835 г. Cruveilhier исследовал морфологические изменения в бедренной кости и пришел к выводу, что они связаны с нарушением кровоснабжения головки бедренной кости [9]. Термин «асептический некроз» был предложен Axhausen в 1907 г., а в нашей стране первые сообщения об АНГБК у взрослых были опубликованы в 1950 г. В.Я. Фридкиным и И.Н. Лагуновой [10].

АНГБК является тяжёлым дегенеративно-дистрофическим заболеванием, которое характеризуется дисбалансом процессов остеогенеза и резорбции, нарушением кровоснабжения головки бедренной кости, а также постепенной её деформацией в местах приложения наибольшей нагрузки. Чаще всего патологические изменения развиваются в верхненаружном сегменте головки бедренной кости [11]. Термин «аваскулярный некроз», по данным ряда авторов, неточно передает суть заболевания, так как сосуды, питающие головку бедренной кости, не исчезают, а патологически изменяются, что приводит к нарушению локального кровотока. С терминологической точки зрения в радиологической литературе остеонекроз эпифизарных и сустав-

ных отделов костей обозначается как асептический некроз (avascular necrosis, AVN), а остеонекроз метафизарных и диафизарных отделов обозначается как инфаркт костного мозга или метафизарный инфаркт (bone marrow necrosis, BMN) [4, 6, 8, 11]. АНГБК характеризуется апоптозом остеоцитов, клеток костного мозга, остеокластов и остеобластов, что приводит к коллапсу кости с последующим вовлечением суставного гиалинового хряща, изменением конфигурации поверхности головки кости, и, в конечном счете, развитием остеоартроза у взрослых пациентов [12]. У детей большая часть хряща головки способна к пролиферации, поэтому сохраняется возможность предотвращения его последующей дегенерации и деструкции с восстановлением высоты и формы головки бедренной кости [13].

Этиология

По этиологическому фактору АНГБК можно условно разделить на две группы: связанные с фактом травмы (посттравматические) и не связанные с ним – (атравматические или идиопатические) [14]. Связанные с травмой случаи обычно являются следствием перелома шейки бедренной кости и могут проявляться как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде наблюдения. У пациентов с идиопатическим АНГБК выявлен ряд предрасполагающих факторов, среди которых доказательно выделяют следующие.

Употребление алкоголя – наиболее частый этиологический фактор у взрослых с дозависимым эффектом: с увеличением количества принимаемого алкоголя (мл в неделю) пропорционально растёт риск заболевания. Очевидно, алкоголь нарушает обмен фосфолипидов и извращает цитокиновые реакции, однако на данный момент окончательно не ясен механизм нарушения кровоснабжения и развития АНГБК вследствие употребления алкоголя [15]. Вместе с тем, доказано, что у пациентов с антифосфолипидным синдромом риск возникновения АНГБК в три раза выше, чем у здоровых людей [16].

Заболевания крови, такие как серповидно-клеточная анемия, наследственная тромбофилия, гипофибринолиз также приводят к АНГБК, так сообщается, что после 35 лет от начала серповидно-клеточной анемии у 50 % больных развивается АНГБК [17].

Применение кортикостероидов – один из основных этиологических факторов, также обладающий дозозависимым эффектом: применение более 20–40 мг в сутки, особенно при длительном лечении, увеличивает риск АНГБК. Имеются данные о том, что аутоиммунные заболевания также повышают риск возникновения АНГБК, особенно на фоне длительного применения кортикостероидов [18].

Перечисленные выше факторы доказательно ассоциированы с риском возникновения АНГБК, но они не позволяют полностью объяснить механизм нарушения кровоснабжения головки бедренной кости. У детей АНГБК связывают с болезнью Легга–Кальве–Пертеса, однако в настоящее время этиопатогенез заболевания также не ясен, как и его роль в развитии АНГБК [19].

Патогенез и особенности течения АНГБК

Патофизиология асептического некроза у детей и взрослых схожа. Отличительной чертой у детей является способность эпифизарной хрящевой ткани к росту и восстановлению высоты головки бедренной кости, в отличие от взрослых, у которых относительно тонкий эпифизарный хрящ не имеет возможности к регенерации, поэтому прогрессирующие патологические изменения носят, как правило, необратимый характер [13]. Развитие асептического некроза можно разделить на две последовательные фазы: ишемии и регенерации [20].

Фаза ишемии начинается задолго до первых клинических проявлений. До сих пор не определен первосточник ишемических изменений. В качестве такового рассматриваются: патология сосудов, кровоснабжающих проксимальный эпиметафиз бедренной кости, изменения в транспортируемой ими крови или в субхондральном слое, влияющем на регенерацию матрикса хрящевой ткани [12]. Согласно данным Wingstrand et al. [21], ишемия головки бедренной кости при нарушении кровотока не всегда приводит к развитию болевого синдрома, который чаще проявляется только в фазу регенерации. Рентгенологических признаков фазы ишемии не существует: первые изменения появляются только в начальных этапах фазы регенерации, когда начинается реваскуляризация и миграция клеток остеобластического дифферона, что приводит к видимому изменению структуры костной ткани.

Фаза регенерации. Как и при любом повреждении костной ткани, после возникновения ишемии и некроза медиаторы воспаления стимулируют появление стволовых клеток в этой зоне. Данный процесс обеспечивается ростом сосудов в направлении эпифизарного хряща. С момента начала фазы регенерации в головке бедренной кости протекают два различных процесса. С одной стороны, компактная субхондральная кость и индуцированные остеокласты будут поддерживать отрицательный аппозиционно-резорбционный баланс, с другой – губчатая кость, расположенная в центре головки бедренной кости, будет иметь положительный аппозиционный баланс благодаря активации остеобластов. Рентгенологически данная картина проявляется в виде субхондральной рентгенопрозрачной линии. Ослабленная субхондральная кость больше не сможет удерживать вышележащий хрящ, и, следовательно, суставная поверхность головки бедренной кости начинает разрушаться. У взрослых подобные изменения приводят к стремительному развитию коксар-

троза, в то время как у детей возможно восстановление конфигурации головки [12].

Диагностика АНГБК

Физикальное обследование может иметь определенную пользу в постановке диагноза. Пациенты, у которых подозревается АНГБК, предъявляют жалобы на боли в паху, ягодицах или коленных суставах. При осмотре выявляется болезненность при внутренней ротации бедра, а значительное ограничение внутренней ротации является достоверным признаком коллапса головки бедренной кости [22].

Рентгенография становится следующим шагом в диагностике АНГБК. Ранние проявления могут быть незаметны на снимках в прямой проекции, однако на дополнительных проекциях отмечаются кистозные и/или склеротические изменения головки бедренной кости. Признак серпа (полумесяца) – область просветления в субхондральной зоне головки – указывает на субхондральный перелом вследствие некроза костной ткани. На поздних стадиях визуализируются уплощение, коллапс и дегенеративные изменения головки бедренной кости [22, 23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – «золотой стандарт» диагностики у пациентов с подозрением на АНГБК и нормальной рентгенологической картиной. Обладает чувствительностью и специфичностью в 99 %, позволяя обнаруживать АНГБК на ранних стадиях. Процесс представлен в виде низкоинтенсивного участка на T1-взвешенных изображениях и высокоинтенсивного – на T2-взвешенных изображениях. Отек костного мозга и внутрисуставной выпот также служат подтверждением развития АНГБК [23].

При более поздних стадиях АНГБК для диагностики лучше использовать рентгенографию, а также компьютерную томографию (КТ). В некоторых случаях КТ может помочь в обследовании пациента с предполагаемым субхондральным переломом, который может не визуализироваться при МРТ. Сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография также входят в круг используемых для диагностики АНГБК исследований, однако чувствительность этих методов не выше, чем у МРТ [22, 23].

Классификация АНГБК

Был предпринят ряд попыток создания классификации асептического некроза по стадиям с целью оценки результатов лечения и прогноза. Самая ранняя классификация на основании рентгенологических изменений разработана R.P. Ficat и J. Arlet. В соответствии с этой классификацией выделяют 0-ю стадию – предклиническую; 1-ю стадию – предрентгенологическую, клинически проявляющуюся болью в суставе; 2-ю стадию – рентгенологические изменения со склерозом, формированием кист и остеопенией, но без коллапса головки бедра; 3-ю стадию – коллапс головки бедра [24].

Классификация M.E. Steinberg/University of Pennsylvania была разработана в 1980-х годах, она включает в себя МРТ-картину АНГБК и изменения суставной поверхности: 0 стадия – нет изменений при рентгенографии и МРТ; I стадия – клинические признаки заболевания, отсутствие рентгенологических проявлений, изменения определяются при МРТ или сцинтиграфии; II стадия – прогрессирование остеонекроза с образованием участков склероза и (или) кист в субхондральном отделе головки бедренной кости, головка сохраняет округлую форму; III стадия – признак полумесяца (серпа) при рентгенографии за счет импрессионного перелома субхондральной кости с формированием зоны коллапса; IV стадия – уплощение головки бедренной кости, коллапс

субхондральной кости и деформация суставной поверхности без сужения суставной щели; *V стадия* – вовлечение в процесс вертлужной впадины и сужение суставной щели; *VI стадия* – «исчезновение» суставной щели, выраженные артритические изменения. Объем изменений при стадиях I–V обозначается буквами А, В, и С. А: объем изменений занимает < 15 % головки; В: объем изменений занимает 15–30 % головки бедренной кости; С: объем изменений занимает > 30 % головки бедренной кости [25].

Классификация ARCO (Association Research Circulation Osseous) включает в себя также 4 стадии, но учитывает диагностические находки, локализацию и протяженность остеонекроза. Эта классификация считается сложной в использовании и применяется в практике реже, чем другие. Несмотря на то, что все вышеперечисленные классификации нашли свое применение в практике, наиболее полезной признана более простая в использовании и наиболее точная в прогнозировании клинического исхода классификация R.P. Ficat и J. Arlet, что объясняет её наиболее частое упоминание в научной литературе [26].

Консервативное лечение

Модификация образа жизни и повседневной активности, уменьшение массы тела часто рекомендуются для облегчения симптомов АНГБК, тем не менее, эти факторы не оказывают существенного влияния на прогрессирование болезни [27]. Фармакологические и биофизические методы лечения в большинстве своем представлены экспериментальными методиками, заключающимися в применении бисфосфонатов, антикоагулянтов, вазодилаторов, статинов и различных биофизических факторов.

Бисфосфонаты снижают активность остеокластов, что теоретически может предотвращать коллапс головки бедренной кости на ранних стадиях болезни, ингибируя ремоделирование костной ткани около очага некроза [28].

Учитывая, что одним из патофизиологических механизмов является внутрисосудистая окклюзия, *антикоагулянты и вазодилаторы* теоретически могут задерживать или даже обратить вспять прогрессирование заболевания, однако в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих эффективность такого лечения [28].

Одним из потенциальных патофизиологических механизмов кортикостероид-индуцированного АНГБК является накопление избыточного количества жировой ткани в костном мозге, что приводит к нарастанию внутрикостного давления и уменьшения кровотока. Предполагается, что статины могут влиять на этот механизм, блокируя синтез холестерина и снижая уровень липидов [29].

В дополнение к фармакологическим методам лечения применяются различные биофизические факторы с использованием *экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ), электростимуляции и гипербарической оксигенации*. Имеются данные о том, что применение низкоинтенсивного импульсного ультразвука может являться потенциальным методом неинвазивного лечения АНГБК [30].

В настоящее время широко обсуждаются возможности клеточной терапии (применение *обогащенной тромбоцитами плазмы и стромальных стволовых клеток*) для лечения АНГБК. Считается, что клеточная терапия может влиять на ремоделирование костной ткани на ранних стадиях процесса [31]. На данный момент необходима разработка показаний для проведения клеточной терапии, стандартизация методики выполнения и способа введения, так как результаты исследований отличаются в зависимости от источника и популяции клеток, сопутствующей терапии.

В настоящее время консервативное лечение АНГБК имеет ограниченную область применения: это либо исключительно экспериментальные исследования, либо технологии, эффективные на ранних стадиях заболевания. Большинство из представленных методов лечения требует проведения дополнительных исследований с высокой степенью доказательности для подтверждения их эффективности.

Оперативное лечение

Показано для больных с АНГБК поздних стадий либо при неэффективности консервативного лечения на ранних стадиях. Такие методы лечения как артродезирование тазобедренного сустава, поверхностное эндопротезирование и проксимальная остеотомия бедренной кости имеют ограниченное применение, так как чаще сопровождаются осложнениями, недостаточно отдалают срок тотального эндопротезирования и усложняют последующее оперативное лечение.

Полузакрытая чрескостная core-декомпрессия метаэпифизарной зоны головки бедренной кости является оперативной органосохраняющей методикой лечения, выполняемой с целью уменьшения внутрикостного давления, улучшения кровотока в головке бедренной кости и отдаления сроков эндопротезирования [28, 32]. Традиционно декомпрессия выполняется с использованием тrefина диаметром от 8 до 10 мм для удаления ядра из зоны остеонекротического дефекта головки бедренной кости, избегая при этом проникновения в сустав [32–34]. Применение core-декомпрессии приводит к удовлетворительным результатам при АНГБК с признаками преколлапса и дефектом менее 15 % поверхности головки бедренной кости. Декомпрессия также рекомендована и при выраженных поражениях с угрозой коллапса [28]. Потенциальными осложнениями становятся интраоперационное повреждение хряща и послеоперационный подвертельный перелом бедренной кости [32, 34]. Core-декомпрессия может применяться в сочетании с дополнительными методами лечения, такими как применение *аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, мезенхимальных стволовых клеток (МСК), различных факторов роста и танталовых стержней* [32, 34].

МСК вводятся для улучшения остеогенеза путем дифференциации в остеобласты и выделения факторов роста, которые могут стимулировать восстановление некротического очага с дальнейшим предотвращением коллапса головки бедренной кости [34]. *Введение факторов роста*, таких как костный морфогенетический белок (BMPs – bone morphogenetic proteins) и ангиогенные факторы роста, может привести к стимуляции регенерации костной ткани, однако необходимы дальнейшие исследования и определение идеального способа введения [35].

Применение *имплантатов из тантала* теоретически должно было предотвращать коллапс головки бедренной кости и стимулировать восстановление костной ткани за счет обеспечения структурной поддержки и остеоиндуктивных свойств. Однако анализ ближайших результатов лечения и гистологическое исследование головки бедренной кости после эндопротезирования не продемонстрировали эффекта от подобного лечения [28].

Костная пластика разрабатывается для лечения АНГБК с 1950-х годов в основном с целью предотвращения коллапса головки бедренной кости. Применяются ауто- или аллотрансплантаты, размещаемые в области остеонекроза по методу Phemister (с использованием core-декомпрессии и создания тракта для введения трансплантата через латеральный доступ), техника light-bulb (создание «окна» на границе шейки и

Core-декомпрессия признается стандартом лечения при ранних стадиях АНГБК. Однако мета-анализ 2017 года с включением одиннадцати РКИ продемонстрировал улучшение исхода лечения при сочетании core-декомпрессии с введением аутологичной плазмы и мезенхимальных стволовых клеток. Авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования для сравнения комбинации core-декомпрессии с различной адьювантной поддержкой или без нее [52].

N.S. Piuzzi с соавт. продемонстрировали в систематическом обзоре, что только у 24,5 % пациентов из группы, получающей клеточную терапию, наблюдалось прогрессирование АНГБК в сравнении с 40 % из контрольной группы. Также регистрировался низкий уровень осложнений (< 3 %) без серьезных побочных эффектов [53].

Обогащенная тромбоцитами плазма содержит мощные факторы роста, которые влияют на остеогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга *in vitro* [54]. Однако в исследованиях *in vivo* на крысах со стероид-индуцированным АНГБК введение обогащенной тромбоцитами плазмы не повлияло на выживаемость и пролиферацию клеток, поэтому требуются дополнительные исследования для уточнения эффективности ее применения [55].

Костная аутопластика на питающей ножке оказывает достоверно большее влияние на замедление прогрессирования АНГБК, чем core-декомпрессия, однако при на-

блюдении в 3 года не приводит к отдалению выполнения ТЭТС [56]. Имеются исследования, в которых не подтверждается повышенная эффективность аутопластики малоберцовой костью на питающей ножке относительно невааскуляризированной аутопластики [57].

На современном этапе рассматривается применение комбинированного лечения бифосфонатами, core-декомпрессией и мезенхимальными стволовыми клетками. Комбинированная терапия может быть эффективной в замедлении прогрессирования коллапса на ранней стадии АНГБК, однако необходимы дальнейшие исследования для определения отдаленных результатов [58].

При выборе метода лечения АНГБК следует учитывать возраст пациента, стадию заболевания, расположение и размер некротического очага, а также угол Kerboul [59]. При ранней стадии, небольших поражениях у молодых пациентов или у пациентов любых возрастов без клинических проявлений применяется консервативное лечение. У пожилых пациентов на фоне коллапса головки бедренной кости предпочтительнее выполнение тотального эндопротезирования. Если консервативное лечение будет неэффективно, у молодых пациентов с малым углом Kerboul (менее 2000) следует рассмотреть органосохраняющие оперативные методики. Неэффективность консервативной терапии, органосохраняющего оперативного лечения или большое значение угла Kerboul, по мнению авторов, являются показаниями к ТЭТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асептический некроз головки бедренной кости – тяжелое полиэтиологическое заболевание, которое на данный момент недостаточно исследовано. При установке диагноза необходимо учитывать и исследовать предполагаемые факторы риска, обеспечить раннее выполнение МРТ-исследования, не ограничиваясь рентгенографией пораженного сустава. Своевременная диагностика приобретает особую актуальность для выявления обратимых стадий АНГБК. В настоящее время нет данных о консервативном методе лечения ранних стадий АНГБК,

который бы имел высокую доказательность и эффективность не только в ближайшем, но и в отдаленном периоде наблюдения. Однако оперативные органосохраняющие методики используются для отдаления выполнения ТЭТС, а применение стволовых клеток и факторов роста во время core-декомпрессии считается перспективным. Необходимо проведение дополнительных проспективных рандомизированных клинических исследований для определения эффективности известных и разрабатываемых методов клеточной терапии в лечении АНГБК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yu T, Xie L, Chu F. A sclerotic rim provides mechanical support for the femoral head in osteonecrosis // *Orthopedics*. 2015. Vol. 38, No 5. P. e374-e379. DOI: 10.3928/01477447-20150504-53
2. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with focal anatomic-resurfacing implantation (HemiCAP): preliminary results of an alternative option / O. Bilge, M.N. Doral, M. Yel, N. Karalezli, A. Miniaci // *J. Orthop. Surg. Res.* 2015. Vol. 10. P. 56. DOI: 10.1186/S13018-015-0199-3
3. Joint-preserving procedures for osteonecrosis of the femoral head / B. Atilla, S. Bakircioglu, A.J. Shope, J. Parvizi // *EFORT Open Rev.* 2020. Vol. 4, No 12. P. 647-658. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180073
4. Effectiveness of bone grafting through windowing at femoral head-neck junction for treatment of osteonecrosis with segmental collapse of femoral head / W. Zuo, W. Sun, F. Gao, Z. Li, B. Wang, Z. Shi // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2016. Vol. 30, No 4. P. 397-401.
5. The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on the femoral head of osteonecrosis / K. Karasuyama, T. Yamamoto, G. Motomura, K. Sonoda, Y. Kubo, Y. Iwamoto // *Bone*. 2015. Vol. 81. P. 644-648. DOI: 10.1016/J.BONE.2015.09.009
6. Establishment and application of subject-specific three-dimensional finite element mesh model for osteonecrosis of femoral head / Z. Pang, Q. Wei, G. Zhou, P. Chen, W. He, B. Bai, Y. Li // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 29, No 2. P. 251-255.
7. The formation and function of the sclerosis rim in the femoral head: A biomechanical point of view / Z. Chen, Y. Xu, Z. Qi, J. Zho // *Med. Eng. Phys.* 2015. Vol. 37, No 12. P. 1125-1132. DOI: 10.1016/J.MEDENGGPH.2015.09.005
8. Эндопротезирование тазобедренного сустава применением пары трения керамика-поперечносвязанный полиэтилен сроком наблюдения 10 лет / Ф.А. Тураходжаев, Х.М. Магомедов, С.А. Калашников, Н.В. Загородный // *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики*. 2016. Т. 16, № 3. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26931594> (дата обращения: 14.12.2019).
9. Predicting the collapse of the femoral head due to osteonecrosis: From basic methods to application prospects / L. Chen, G. Hong, B. Fang, G. Zhou, X. Han, T. Guan, W. He // *J. Orthop. Translat.* 2017. Vol. 11. P. 62-72. DOI: 10.1016/J.JOT.2016.11.002
10. Руководство по хирургии тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова, И.И. Шубнякова. СПб. : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2014. Т. 1. 368 с.
11. Treatment of avascular necrosis of the femoral head utilizing free vascularized fibular graft: A systematic review / S.A. Ali, J.M. Christy, M.J. Griesser, H. Awan, X. Pan, T.J. Ellis // *Hip Int.* 2014. Vol. 24, No 1. P. 5-13. DOI: 10.5301/HIPINT.5000076
12. Guerado E., Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update // *Injury*. 2016. Vol. 47, No Suppl. 6. P. S16-S26. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)30835-X
13. Clinical and radiographic outcomes after femoral varus derotation osteotomy for Legg-Calvé-Perthes disease at 25 years follow-up: what are the determinants of outcome in the long term? / B.K. Aydin, H. Sofu, M.N. Konya, T. Er, V. Sahin // *Hip Int.* 2016. Vol. 26, No 3. P. 301-306. DOI: 10.5301/HIPINT.5000329
14. Avascular necrosis of the hip / J.N. Lamb, C. Holton, P. O'Connor, P.V. Giannoudis // *BMJ*. 2019. Vol. 365. P. 12178. DOI: 10.1136/bmj.12178
15. Lucey M.R., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, No 26. P. 2758-2769. DOI: 10.1056/NEJMra0805786
16. Goldblatt J., Sacks S., Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1978. No 137. P. 208-214.
17. Meta-analysis of hypercoagulability genetic polymorphisms in Perthes disease / P. Woratanarat, C. Thaveeratitharm, T. Woratanarat, C. Angsanuntsukh, J. Attia, A. Thakkinstian // *J. Orthop. Res.* 2014. Vol. 32, No 1. P. 1-7. DOI: 10.1002/JOR.22473
18. Mok M.Y., Farewell V.T., Isenberg D.A. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. Vol. 59, No 6. P. 462-467. DOI: 10.1136/ARD.59.6.462
19. Legg-Calvé-Perthes disease in the UK: geographic and temporal trends in incidence reflecting differences in degree of deprivation in childhood / D.C. Perry, C.E. Bruce, D. Pope, P. Dangerfield, M.J. Platt, A.J. Hall // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 5. P. 1673-1679. DOI: 10.1002/ART.34316
20. Catto M. Pathology of aseptic bone necrosis. In: *Aseptic Necrosis of Bone* / Ed. by Davidson J.K. Amsterdam: Excerpta Medica. 1976. P. 3-100.

21. Intracapsular pressure in transient synovitis of the hip / H. Wingstrand, N. Egund, N.O. Carlin, L. Forsberg, T. Gustafson, G. Sundén // Acta Orthop. Scand. 1985. Vol. 56, No 3. P. 204-210. DOI: 10.3109/17453678508992995
22. Choi H.R., Steinberg M.E., Cheng E. Osteonecrosis of the femoral head: diagnosis and classification systems // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 210-220. DOI: 10.1007/S12178-015-9278-7
23. Imaging evaluation of patients with osteonecrosis of the femoral head / T.P. Pierce, J.J. Jauregui, J.J. Chierian, R.K. Elmallah, M.A. Mont // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 221-227. DOI: 10.1007/S12178-015-9279-6
24. Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза / В.Г. Барскова, Е.В. Ильиных, А.В. Смирнов, С.А. Владимиров, О.В. Минович, Л.А. Божьева, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. 2013. Т. 7, № 2. С. 32-36.
25. Steinberg M.E., Hayken G.D., Steinberg D.R. A quantitative system for staging avascular necrosis // J. Bone Joint Surg. Br. 1995. Vol. 77, No 1. P. 34-41. DOI: 10.1302/0301-620X.77B1.7822393
26. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head / M.A. Mont, G.A. Marulanda, L.C. Jones, K.J. Saleh, N. Gordon, D.S. Hungerford, M.E. Steinberg // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. Vol. 88, No Suppl. 3. P. 16-26. DOI: 10.2106/JBJS.F00457
27. 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
28. Osteonecrosis of the hip: treatment options and outcomes / S. Banerjee, K. Issa, R. Pivec, B. H. Kapadia, H.S. Khanuja, M.A. Mont // Orthop. Clin. North Am. 2013. Vol. 44, No 4. P. 463-476. DOI: 10.1016/j.OCL.2013.07.004
29. 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: 10.1097/00005086-200105000-00022
30. Yan S.G., Huang L.Y., Cai X.Z. Low-intensity pulsed ultrasound: a potential non-invasive therapy for femoral head osteonecrosis // Med. Hypotheses. 2011. Vol. 76, No 1. P. 4-7. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.016
31. Stem Cells Combined with Platelet-rich Plasma Effectively Treat Corticosteroid-induced Osteonecrosis of the Hip: A Prospective Study / M.T. Houdek, C.C. Wyles, M.S. Collins, B.M. Howe, A. Terzic, A. Behfar, R.J. Sierra // Clin. Orthop. Relat. Res. 2018. Vol. 476, No 2. P. 388-397. DOI: 10.1007/S11999.0000000000000033
32. A current review of core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head / T.P. Pierce, J.J. Jauregui, R.K. Elmallah, C.J. Lavernia, M.A. Mont, J. Nace // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 228-232. DOI: 10.1007/S12178-015-9280-0
33. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? A ten-year update / M.A. Mont, J.J. Chierian, R.J. Sierra, L.C. Jones, J.R. Lieberman // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97, No 19. P. 1604-1627. DOI: 10.2106/JBJS.O.00071
34. Early-stage osteonecrosis of the femoral head: where are we and where are we going in year 2018? / E. Larson, L.C. Jones, S.B. Goodman, K.H. Koo, Q. Cui // Int. Orthop. 2018. Vol. 42, No 7. P. 1723-1728. DOI: 10.1007/S00264-018-3917-8
35. Houdek M.T., Wyles C.C., Sierra R.J. Osteonecrosis of the femoral head: treatment with ancillary growth factors // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 233-239. DOI: 10.1007/s12178-015-9281-z
36. A current review of non-vascularized bone grafting in osteonecrosis of the femoral head / T.P. Pierce, R.K. Elmallah, J.J. Jauregui, S. Poola, M.A. Mont, R.E. Delanois // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 240-245. DOI: 10.1007/s12178-015-9282-y
37. Millikan P.D., Karas V., Wellman S.S. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with vascularized bone grafting // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 252-259. DOI: 10.1007/s12178-015-9285-8
38. Free vascularized fibular grafting for the treatment of postcollapse osteonecrosis of the femoral head / J.M. Aldridge 3rd, K.R. Berend, E.E. Gunneson, J.R. Urbaniak // J. Bone Joint Surg. Am. 2004. Vol. 86-A, No Suppl. 1. P. 87-101. DOI: 10.2106/00004623-200306000-00001
39. A CARE-compliant article: Biomechanics of treating early-stage femoral-head osteonecrosis by using a β -tricalcium phosphate bioceramic rod system: a 3-dimensional finite-element analysis / B. Li, R. Hu, L. Sun, R. Luo, J. Zhao, X. Tian // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97, No 25. P. e10808. DOI: 10.1097/MD.00000000000010808
40. Superelastic cage implantation: a new technique for treating osteonecrosis of the femoral head with mid-term follow-ups / Y. Wang, W. Chai, Z.G. Wang, Y.G. Zhou, G.Q. Zhang, J.Y. Chen // J. Arthroplasty. 2009. Vol. 24, No 7. P. 1006-1014. DOI: 10.1016/j.arth.2008.07.010
41. Outcomes of total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head – a current review / T.P. Pierce, R.K. Elmallah, J.J. Jauregui, D.F. Verna, M.A. Mont // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2015. Vol. 8, No 3. P. 246-251. DOI: 10.1007/s12178-015-9283-x
42. Tripathy S.K., Goyal T., Sen R.K. Management of femoral head osteonecrosis: Current concepts // Indian J. Orthop. 2015. Vol. 49, No 1. P. 28-45. DOI: 10.4103/0019-5413.143911
43. 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
44. Agarwala S., Shah S.B. Ten-year follow-up of avascular necrosis of the 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
45. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials / D. Li, Z. Yang, Z. Wei, P. Kang // Sci. Rep. 2018. Vol. 8, No 1. P. 1450. DOI: 10.1038/s41598-018-19884-z
46. Glueck C.J., Freiberg R.A., Wang P. Treatment of osteonecrosis of the hip and knee with enoxaparin. In: Osteonecrosis / Ed. by Koo K.-H., Mont M.A., Jones L.C. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2014. P. 241-247. DOI: 10.1007/978-3-642-35767-1_32
47. Combined treatment with an anticoagulant and a vasodilator prevents steroid-associated osteonecrosis of rabbit femoral heads by improving hypercoagulability / F. Cao, G. Liu, W. Wang, B. Wang, X. Wei, F. Lu, F. Yang, K. Kang, Y. Wang, J. Yang, K. Qin, D. Zhao // Biomed. Res. Int. 2017. Vol. 2017. P. 1624074. DOI: 10.1155/2017/1624074
48. Sildenafil improves blood perfusion in steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbits via a protein kinase G-dependent mechanism / Q. Song, J. Ni, H. Jiang, Z. Shi // Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2017. Vol. 51, No 5. P. 398-403. DOI: 10.1016/j.aott.2017.07.002
49. Does statin use 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.oocl.2009.01.004
50. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: a systematic review / T. Al-Jabri, J.Y.Q. Tan, G.Y. Tong, R. Shenoy, B. Kayani, T. Parratt, T. Khan // BMC Musculoskelet. Disord. 2017. Vol. 18, No 1. P. 319. DOI: 10.1186/s12891-017-1663-5
51. 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
52. Autologous stem cells combined core decompression for treatment of avascular necrosis of the femoral head: a systematic meta-analysis / S. Xu, L. Zhang, H. Jin, L. Shan, L. Zhou, L. Xiao, P. Tong // Biomed. Res. Int. 2017. Vol. 2017. P. 6136205. DOI: 10.1155/2017/6136205
53. 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. Piuze, 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
54. The effects of platelet-rich plasma on the osteogenic induction of bone marrow mesenchymal stem cells / J. Zou, C. Yuan, C. Wu, C. Cao, H. Yang // Connect. Tissue Res. 2014. Vol. 55, No 4. P. 304-309. DOI: 10.3109/03008207.2014.930140
55. Platelet-rich plasma encapsulation in hyaluronic acid/gelatin-BCP hydrogel for growth factor delivery in BCP sponge scaffold for bone regeneration / S.R. Son, S.K. Sarkar, B.L. Nguyen-Thuy, A.R. Padalhin, B.R. Kim, H.I. Jung, B.T. Lee // J. Biomater. Appl. 2015. Vol. 29, No 7. P. 988-1002. DOI: 10.1177/0885328214551373
56. Inverted femoral head graft versus standard core decompression in nontraumatic hip osteonecrosis at minimum 3 years follow-up / A.A. Sallam, M.A. Imam, K.S. Salama, O.A. Mohamed // Hip Int. 2017. Vol. 27, No 1. P. 74-81. DOI: 10.5301/hipint.5000426
57. Modified surgical techniques of free vascularized fibular grafting for treatment of the osteonecrosis of femoral head: results from a series of 407 cases / Y.S. Gao, S.B. Chen, D.X. Jin, J.G. Sheng, X.G. Cheng, C.Q. Zhang // Microsurgery. 2015. Vol. 33, No 8. P. 646-651. DOI: 10.1002/micr.22149
58. The efficacy of bisphosphonates with core decompression and mesenchymal stem cells compared with bisphosphonates alone in the treatment of osteonecrosis of the hip: a retrospective study / A.L. Gianakos, J. Moya-Angeler, S. Duggal, L. Zambrana, K.G. Fields, D.N. Mintz, C.N. Cornell, J.M. Lane // HSS J. 2016. Vol. 12, No 2. P. 137-144. DOI: 10.1007/s11420-016-9487-7
59. Kim-Orden M., Kody B., Monti K. Algorithm for treatment of hip and knee osteonecrosis: review and presentation of three example cases // J. Rheum. Dis. Treat. 2017. Vol. 3. P. 053. DOI: 10.23937/2469-5726/1510053

Рукопись поступила 18.08.2020

Сведения об авторах:

1. Одарченко Дмитрий Игоревич, к. м. н., ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: dmitry.odarchenko@gmail.com
2. Дзюба Герман Григорьевич, д. м. н., доцент, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: germanort@mail.ru
3. Ерофеев Сергей Александрович, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: esa_rncvto@mail.ru
4. Кузнецов Николай Константинович, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия, Email: nikkon.link@gmail.com

Information about the authors:

1. Dmitry I. Odarchenko, Ph.D., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: dmitry.odarchenko@gmail.com
2. German G. Dzyuba, M.D., Ph.D., Associate Professor, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: germanort@mail.ru
3. Sergey A. Erofeev, M.D., Ph.D., Professor, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: esa_rncvto@mail.ru
4. Nikolay K. Kuznetsov, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, Email: nikkon.link@gmail.com