

Клинические рекомендации

Асептический некроз костей (остеонекроз)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **M87.0/M87.1/ M87.2/ M87.3/ M87.8/ M87.9/ M90.3/ M90.4/ M90.5**

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **20_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)**
- **Медицинская ассоциация по остеонекрозу (МАОСТ)**
- **Ассоциация ревмоортопедов (АРО)**

Оглавление

2	
4	
5	
6	
1.1	Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)6
1.2	Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)6
1.3	Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)8
1.4	Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем9
1.5	Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)10
1.6	Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)11
13	
14	
14	
15	
17	
20	
21	
21	
21	
22	
22	
	Ошибка! Закладка не определена.
28	
28	
3.1.7	Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия – SYSADOAS30
31	
31	

34

34

39

44

47

47

48

49

51

52

53

54

Ошибка! Закладка не определена.

70

71

76

77

78

Приложение Г1-ГN82

Список сокращений

АН – асептический некроз

БФ – бисфосфонаты

ДПИД — дезоксипиридинолин

МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

МПК — минеральная плотность кости

МРТ — магнитно-резонансная томография

СКВ -системная красная волчанка

СТХ-s — маркер резорбции, продукт деградации коллагена 1 типа

ДХА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ЭОП – электронно-оптический преобразователь

ЭУВТ- Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

ГБО – Гипербарическая оксигенация

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

TGF- β - трансформирующий ростовой фактор бета

IGF-I инсулиноподобный фактор роста-1

IGF-II инсулиноподобный фактор роста-2

ИМТ - индекс массы тела

****** — препарат введен в список жизненно важных средств

д.м.н. — доктор медицинских наук

к.м.н. — кандидат медицинских наук

АТОР — Ассоциация травматологов–ортопедов России

МАОСТ — Медицинская ассоциация по остеонекрозу

АРР — Ассоциация ревматологов России

АРО — Ассоциация ревмоортопедов

Термины и определения

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.

Идиопатический остеонекроз — асептический некроз костей, возникший без видимой причины.

Вторичный остеонекроз — асептический некроз костей, возникший на фоне приема глюкокортикоидов, злоупотребления алкоголем, лучевой или химиотерапии, аутоиммунных заболеваний, коагулопатий или травмы.

По международной классификации остеонекроз включен в группу болезней XIII класса, подгруппу M87.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 [1]. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мыщелки бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости, таранная кость и т.д. [2]. В отдельную нозологическую форму выделяют остеохондропатию мыщелков бедренной кости (болезнь Кёнига) и головки бедренной кости (болезнь Легга-Кальве-Пертеса), так как данная патология встречается в основном в детском и подростковом возрасте. В этом случае наличие открытых зон роста делает прогноз заболевания более благоприятным по сравнению с асептическим некрозом у взрослых [3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вторичный асептический некроз встречается чаще чем идиопатический. Причиной возникновения вторичного асептического некроза костей может быть прием глюкокортикоидов, алкогольная интоксикация, лучевая или химиотерапия, различные коагулопатии (ДВС-синдром, тромбофилия), системные заболевания (СКВ, васкулиты), серповидно-клеточная анемия, ВИЧ, гиперлипидемии, болезни печени и печеночная недостаточность, дайвинг и другие гипербарические состояния, беременность и травмы, особенно с нарушением целостности сосудов (перелом шейки бедренной кости, травматический вывих бедра, импрессионный перелом мыщелков бедренной и большеберцовой костей) [4]. Описаны случаи, связанные с мутацией фактора V Лейден, протромбина G20210A, повышением уровня фактора VIII (>150 ед/дл) и дефицитом протеина S (<67 U/dL). В то же время не отмечено связи заболевания с повышением уровня фибриногена (>4.0 g/L) и дефицитом протеина С (55 U/dL) [5], полиморфизмом гена PPAR gamma, ответственным за метаболизм липидов и пролиферацию адипоцитов, хотя эта гипотеза остается весьма интересной, так как по последним данным [6] лица с повышенным уровнем липидов значительно чаще имеют системную потерю костной ткани, что предрасполагает к развитию АНГБК. У пациентов с АНГБК нарушения свертываемости и артериального кровоснабжения часто не подтверждаются ангиографией

и лабораторными исследованиями [7]. Еще менее вероятна сосудистая теория развития остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей, где имеется большое количество анастомозов между артериями, кровоснабжающими эпифизы [8,9]. До 40% всех случаев заболевания приходится на долю идиопатического остеонекроза, причина которого остается неясной. Ряд авторов в этих случаях особую роль в развитии АНГБК отводят системному остеопорозу и локальному повышению резорбции костной ткани [10, 11, 12]. О роли нарушений кальций-фосфорного обмена в возникновении АН свидетельствует (Matthew R. Lewington и др.) развитие остеонекроза головки бедренной кости на фоне б-ни Олбрайта [13]. Ряд исследователей рассматривают повышение резорбции костной ткани в очаге поражения как ключевой момент патогенеза АНГБК [14,15,16]. Связь АНГБК с нарушением равновесия между костеобразованием и резорбцией, с превалированием последней, подтверждается данными гистоморфометрии при экспериментально вызванном асептическом некрозе [16,17]. Эти отклонения снижают прочность кости, что при нагрузке приводит к увеличению количества микропереломов трабекул [18], 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. [19,20]. Случаи АНГБК у беременных и рожениц [21] также связывают со снижением прочностных свойств головки бедренной кости из-за повышения резорбции костной ткани вследствие гормональной перестройки и увеличения нагрузки на суставы.

Ишемия головки бедренной кости вследствие механического нарушения целостности сосудов является причиной травматических АНГБК, что доказано на «лигатурной модели» в экспериментах [22]. Нарушение метаболизма костной ткани с накоплением микропереломов трабекул в субхондральной области считают одной из ведущих причин развития остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей [23,24,25]. Продолжающаяся нагрузка на сустав на этом фоне влечет прогрессирование заболевания, объем повреждения костной ткани возрастает, а условия для ее заживления оказываются неблагоприятными [26,27].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 в 75,9 % случаях поражалась головка бедренной кости. [28]. В Соединенных Штатах в начале 2000-х годов число пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости (ONFH) составляло от 300 000 до 600 000 человек [29]. При этом количество выявляемых первичных случаев остеонекроза колебалось от 10 до 20 тысяч в год [30]. В Японии уровень заболеваемости составляет 1,9 на 100000 населения [31]. Чаще отмечается двусторонний процесс (70% случаев) [32,33]. В России асептический некроз в структуре заболеваемости костно-мышечной системы взрослого населения не выделен, хотя по расчетам и экстраполяции зарубежных данных ежегодно должно выявляться от 5 до 8 тысяч новых случаев заболевания.

Особенностью асептического некроза головки бедренной кости является то, что болеют в основном молодые работоспособные люди (средний возраст 33-45 лет, соотношение мужчин и женщин 3:1). При отсутствии лечения на ранних стадиях у 80% пациентов коллапс головки бедренной кости развивается в течение 3-4 лет, что требует операции эндопротезирования [33]. По данным канадских и австралийских реестров более чем в 50% случаев эндопротезирование выполняется в первые 3 года после выявления АНГБК. В тоже время асептический некроз головки бедренной кости является фактором риска ранней нестабильности имплантата [34,35]. Показано, что результаты первичного эндопротезирования при АНГБК уступают результатам операции при идиопатическом коксартрозе: ревизии в течение 10-15 лет достигают 40% [36,37].

Асептическим некрозом мышечков бедренной и большеберцовой кости чаще страдают пациенты более старшего возраста (средний возраст пациентов 55 лет и старше, соотношение мужчин и женщин составляет 1:3) а эффективность консервативного лечения намного выше. Однако проблема эндопротезирования при позднем выявлении патологии и отсутствии консервативной терапии для них не менее актуальна [38].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

M87.0 — идиопатический асептический некроз кости;

M87.1 — лекарственный остеонекроз;

M87.2 — остеонекроз, обусловленный перенесенной травмой;

M87.3 — другой вторичный остеонекроз;

M87.8 — другой остеонекроз;

M87.9 — остеонекроз неуточненный;

M90.3 — остеонекроз при кессонной болезни;

M90.4 — остеонекроз вследствие гемоглобинопатии;

M90.5 — остеонекроз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

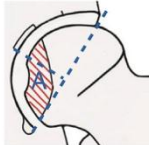
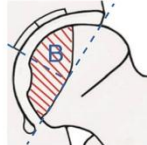
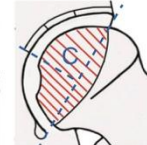
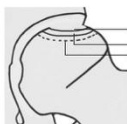
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация асептического некроза (остеонекроза)

Классификация **ARCO** (Association Research Circulation Osseous), разработана международной ассоциацией исследования костной ткани [39], для оценки тяжести остеонекроза головки бедренной кости, объединяет в себе две классификации **Ficat и Arlet** (1980) и **Steinberg** (1979) [40,41] и включает 4 основные стадии заболевания [42].

Табл. 1. Для других суставов производится оценка суставных поверхностей и субхондральной кости соответствующих локализаций.

Табл. №1 Классификация ARCO (Association Research Circulation Osseous).

ARCO Международная классификация остеонекроза						
Стадия	0	1	2	Ранняя 3	Поздняя 3	4
Изменения	Все исследования в норме	На рентгене и КТ - норма. Изменения только на МРТ и сцинтиграфии	НЕТ КОЛЛАПСА НЕТ СИМПТОМА ПОЛУМЕСЯЦА. На рентгене: склероз, очаговый остеопороз	НЕТ КОЛЛАПСА, СИМПТОМ ПОЛУМЕСЯЦА. На рентгене: уплотнение субхондр. кости	КОЛЛАПС СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ На рентгене: уплотнение суст.поверхности	ОСТЕОАРТРИТ, сужение суставной щели, разрушение суставных поверхностей.
Методы диагностики	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия	МРТ, сцинтиграфия. Количественная оценка повреждения только по МРТ	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия. 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
Локализация	Нет	<div>Медиальная</div>  <div>Центральная</div>  <div>Латеральная</div> 				Нет
Объем поражения	Нет	<div>% ЗОНЫ ОСТЕОНЕКРОЗА</div> <div>Миним. А < 15% Среднее В > 15% - 30% Выражен.С> 30%</div>	<div>РАЗМЕР (ДЛИННА) ПОЛУМЕСЯЦА</div> <div>А < 15% В > 15% - 30% С > 30%</div>	<div>% КОЛЛАПСА СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ И РАЗМЕР ИМПРЕССИИ ГОЛОВКИ БЕДРА</div>  <div>А: <15%/<2 mm В: 15%-30%/2-4 mm С: >30%/>4 mm</div>	Нет	

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Независимо от локализации (тазобедренный, коленный и т.д.) процесса пациенты указывают на боль в области сустава, ее усиление при активных и пассивных движениях и осевой нагрузке. [43]. 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 нередко есть указания на повышенную нагрузку на сустав за один-два дня до возникновения болевого синдрома. Эффект от приема НПВС кратковременный или отсутствует. На поздних стадиях заболевания при импрессии суставных поверхностей и развитии вторичного остеоартрита болевой синдром может быть постоянным, движения в суставе значительно ограничены, развиваются сгибательные и приводящие контрактуры.

Особенности клинической картины асептического некроза головки бедренной кости

При асептическом некрозе головки бедренной кости – боль в паху не всегда характеризуется четкой локализацией и склонна иррадиировать в ягодичную область или в область коленного сустава [44]. Боль в коленном суставе может имитировать картину гонартроза, возможно волнообразное усиление боли и ее появление в ночное время [45]. Наиболее ранним симптомом АНГБК считается ограничение ротационных движений, особенно внутренней ротации (80-85% случаев). Затем появляется ограничение отведения, в последнюю очередь – уменьшение сгибания. На более поздних стадиях определяется перекос таза, сгибательно-приводящая контрактура (не всегда) в суставе, атрофия мышц бедра, а также уплощение ягодичных мышц на стороне поражения. По мере прогрессирования заболевания атрофия мышц нарастает. Патологический процесс, начавшись на одной стороне, с высокой вероятностью в течение года возникнет и на другой [46].

Это послужило основанием для выделения бессимптомной стадии заболевания для контралатерального сустава (ARCO ст. 0) [42]. При двустороннем поражении, как правило, один из суставов поражен в большей степени, и основная симптоматика связана с ним. Контралатеральный сустав при этом длительно может не иметь никакой симптоматики.

Особенности клинической картины асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей.

Характерной особенностью начальных стадий асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей является боль при пальпации непосредственно кости, и отсутствие боли в проекции суставной щели. Редко встречается ограничение пассивных движений в коленном суставе, однако сгибание и разгибание, как правило, болезненно. Выпот в сустав (синовит) и баллотирование надколенника выявляются редко даже в случаях, когда одновременно (по данным МРТ) есть повреждение мениска [44].

Особенности клинической картины асептического некроза других локализаций

Клиническая картина при других локализациях асептического некроза костей не имеет ярко выраженных особенностей, поэтому диагноз ставиться после выполнения дополнительных исследований.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза

Согласно данным ARCO International, общества врачей и фундаментальных ученых, изучающих костное кровообращение и связанные с ним заболевания [44] диагностика проводится на основании инструментальных методов исследования: рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рентгенографию следует проводить всем пациентам с болью в суставе, она позволяет поставить диагноз на поздней стадии остеонекроза, выявить перелом кости и сопутствующий остеоартрит/артроз сустава. При отсутствии рентгенологических изменений в суставе следует выполнять МРТ диагностик, которое позволяет выявить остеонекроз на ранней (дорентгенологической) стадии. Специальной подготовки к исследованию не требуется. Диагноз может быть поставлен на основании данных рентгенографии или магнитно-резонансной томографии. В случае невозможности выполнения МРТ диагностики или проведения дифференциальной диагностики и уточнения стадии заболевания выполняется компьютерная томография. Выполнение сцинтиграфии не целесообразно в рутинной практике, а только для проведения дифференциальной диагностики сложных случаев [44].

- В диагнозе асептического некроза **рекомендуется** указывать локализацию, возможную причину, возраст и стадию заболевания, что определяет тактику лечения [3]. Если причина заболевания не известна в диагнозе следует писать идиопатический остеонекроз.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

***Комментарий:** Используемая ранее аббревиатура «аваскулярный некроз», может не точно отражать патогенез заболевания, в связи с чем в настоящее время используется достаточно редко и в основном применительно к процессам происходящим в костном мозге диафиза «инфаркт кости», а не в эпифизах костей.*

Пример оформления диагноза у пациента с асептическим некрозом головки бедренной кости, возникшего без известной причины:

***Диагноз:** Идиопатический асептический некроз головки правой бедренной кости 2 стадии.*

2.1 Жалобы и анамнез

В остром периоде заболевания пациент предъявляет жалобы на боль в суставе, нарушение функции конечности. Особенностью является острый характер боли, возникший часто на фоне полного благополучия.

В анамнезе необходимо уточнять факторы, которые могут явиться причиной развития асептического некроза:

- ✓ *наличие в анамнезе приема глюкокортикоидов;*
- ✓ *наличие в анамнезе злоупотребления или отравления алкоголем, интоксикаций другими химическими соединениями;*
- ✓ *наличие в анамнезе системных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты, серповидно-клеточной анемии и др.)*
- ✓ *наличие в анамнезе травмы сустава;*
- ✓ *наличие в анамнезе химио- или лучевой терапии;*
- ✓ *наличие в анамнезе гипогонадизма;*
- ✓ *наличие в анамнезе употребление препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, мочегонные средства);*
- ✓ *наличие в анамнезе факторов, влияющих на общую потерю массы костной ткани (семейный анамнез остеопороза, низкая масса тела, курение, ранняя менопауза, аменорея, недостаточное потребление кальция с пищей)*

2.2 Физикальное обследование

Визуальная и пальпаторная оценка местного статуса проводится при любой локализации асептического некроза, **рекомендуется** оценивать объем движения в суставе, наличие неврологической симптоматики, контрактур, блокад сустава [47].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, коагулограмма крови, паратгормон крови) (Таб.2) для дифференциальной диагностики остеонекроза с другими заболеваниями костей и суставов, и персонифицированной фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани в зоне остеонекроза [48,49].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *при остеонекрозе клинический анализ крови и показатели гомеостаза кальция не имеют каких-либо отклонений от нормы. 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-исключения патологии костного мозга.*

- **Рекомендуется** оценка биохимических показателей крови (кальций крови, фосфор, креатинин) и мочи (кальций) до начала лечения и в динамике для персонифицированного выбора дозы препаратов, содержащих кальций карбонат и витамина D или его аналогов (колекальциферол, альфакальцидол) (базисная остеотропная терапия метаболических нарушений в костной ткани в зоне остеонекроза), оценки реакции на лечение и исключения противопоказаний к назначению этих препаратов [50].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Персонифицированный подход к выбору дозы препаратов, содержащих кальций карбонат и Колекальциферол/Альфакальцидол основан на оценке уровня кальция крови исходно и в динамике [51,52]. Контроль показателей кальция крови в динамике позволяет избежать возможности передозировки препаратов базисной терапии.*

- При асептическом некрозе у лиц старше 50 лет с вторичным или идиопатическим остеонекрозом до назначения лечения **рекомендуется**

исключить или подтвердить наличие системного остеопороза и выполнить денситометрию [53].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Одной из причин развития или неблагоприятного течения асептического некроза является наличие сопутствующего остеопороз, риск которого увеличивается с возрастом [54]. У пациентов с АНГБК, которым выполнялась денситометрия, системная потеря МПК наблюдалась у 60% пациентов с травматическим АНГБК, 33% пациентов, принимавших глюкокортикоиды, 27% пациентов с идиопатическим АНГБК, 11% пациентов с АНГБК на фоне злоупотребления алкоголем и 10% пациентов, получавших химиотерапию.*

При сочетании двух заболеваний, после достижения эффекта в лечении остеонекроза, требуется продолжение лечения остеопороза, которое назначается согласно федеральным клиническим рекомендациям.

«Остеопороз» [55].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рентгенография

- При наличии боли в суставе **рекомендуется** выполнение стандартной рентгенографии вовлеченного в процесс сустава, что позволяет оценить состояние костной ткани и исключить сопутствующую патологию [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Метод неэффективен для выявления ранней стадии асептического некроза. На 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 сустава, появлением симптома полумесяца или наличием признаков вторичного деформирующего остеоартрита сустава (остеофиты, сужение суставной щели, разрушение суставной поверхности вертлужной впадины и тд.) [56].

- Для адекватной оценки ширины суставной щели рентгенографию **рекомендуется** выполнять стоя [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Магнитно-резонансная томография

- При наличии болевого синдрома и отсутствии значительных изменений на рентгенограмме **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла [58,59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Начальные стадии асептического некроза костей могут быть выявлены только при МРТ исследовании [60,61].
ARCO 0 стадия. Нет проявлений на МРТ, при наличии боли основанием для диагноза может быть АНГБК с противоположной стороны.
ARCO 1 стадия. Характеризуется отеком костной ткани в субхондральной зоне, который как правило не выходит за пределы одной анатомической зоны (головка бедра, мыщелок бедренной или большеберцовой кости).

ARCO 2 стадия. Характеризуется наличием линии склероза, 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 давности заболевания.

ARCO 3 стадия. В зависимости от наличия коллапса суставной поверхности в классификации ARCO третью стадию разделяют на раннюю 3 – есть импрессия (уплотнение) субхондральной кости «симптом полумесяца» при сохранной суставной поверхности и позднюю 3 - коллапс суставной поверхности.

ARCO 4 стадия. Проявляется наличием остеоартрита смежного сустава, разрушением суставных поверхностей, либо отсутствием хрящевого покрытия в зоне асептического некроза. В большинстве случаев имеется синовит сустава.

Магнитно-резонансная томография Т-2 Картирование

- Для диагностики структурных и функциональных изменений гиалинового хряща над зоной асептического некроза при сохранении его толщины, помимо стандартного МРТ исследования, **рекомендуется** использовать режим Т2 - картирования [62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Уже на ранних стадиях асептического некроза, при локализации очага в субхондральной зоне, нарушаются структурные и функциональные характеристики гиалинового хряща, покрывающего сустав, вследствие изменения его питания даже при сохранении его толщины. Одним из современных методов выявления данных нарушений является МРТ исследование с использованием Т2-картирования, что позволяет оценить гидратацию гиалинового хряща, так как уже на ранних стадиях визуализируется разница между измененными и здоровыми его участками [63].

- Для контроля эффективности назначенного лечения и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента **рекомендуется** выполнение МРТ исследования через 3 мес после начала терапии [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Компьютерная томография

- Для решения вопроса о наличии импрессии суставной поверхности или невозможности выполнения МРТ рекомендуется компьютерная томография (КТ) [65,66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: при сравнении (Стивенс и соавт) [67] данных МРТ, рентгенографии и КТ у 45 пациентов с некрозом головки бедренной кости, выявлено, что КТ является лучшим методом визуализации субхондрального перелома.

КТ-исследование более информативно при решении вопроса о необходимости оперативного лечения, выбора способа вмешательства, проведения дифференциальной диагностики между ранней и поздней третьей стадиями или контроля за динамикой развития асептического некроза после оперативного лечения [68].

Сцинтиграфия

- Сцинтиграфию костей всего тела **рекомендуется** использовать в случаях необходимости проведения дифференциальной диагностики остеонекроза с онкологическими заболеваниями и не применять в качестве рутинного метода диагностики [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: С развитием МРТ, сцинтиграфия потеряла свою диагностическую значимость в выявлении ранних стадий асептического некроза. Использование меченных технецием фосфатных аналогов, таких как метилендифосфонат (^{99m}Tc -MDP) и дикарбоксипропандифосфонат (^{99m}Tc -DPD) целесообразно для дифференциальной диагностики [70].

Ангиография

- Ангиографию, при рентгенологическом исследовании **рекомендуется** использовать для оценки кровотока в области остеонекроза только при планировании оперативного лечения с использованием костного трансплантата на сосудистой ножке и не применять в качестве рутинного метода диагностики [71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Рентгеновская денситометрия

- Рентгеновскую денситометрию **рекомендуется** использовать для подтверждения остеопороза, как заболевания, нередко сопутствующего остеонекрозу [72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Общая потеря минеральной плотности костной ткани может не быть причиной развития остеонекроза, однако в ряде случаев остеонекроз развивается на фоне остеопороза или остеопении костей. Системный дефицит МПК может влиять на тактику и длительность консервативной терапии и прогноз течения остеонекроза [10,24,73].*

2.5 Иные диагностические исследования

Дифференциальная диагностика

- 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**), остеитом 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 тазобедренного сустава [3,44,74,75].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

В настоящее время общепризнана целесообразность междисциплинарного подхода к лечению остеонекроза костей, так как составляющей частью лечения является фармакотерапия, направленная на нормализацию нарушенного метаболизма костной ткани, улучшение кровоснабжения пораженного участка, при необходимости требуется оперативное вмешательство. Лечение такого пациента занимаются врач-ортопед-травматолог, врач-ревматолог и другие специалисты, которые лечат пациентов с высоким риском развития остеонекроза костей на фоне основного заболевания или проводимой терапии. [76]. Учитывая многофакторность развития заболевания, консервативная терапия включает в себя разгрузку прилежащего сустава в комбинации с назначением НПВС, остеотропной терапией, сосудистой терапией, внутрисуставного введения лекарственных средств и физиотерапии. Использование препаратов в качестве монотерапии считается не эффективным.

3.1.1 Особенности ортопедического режима и разгрузки суставов нижних конечностей

- При остеонекрозе, независимо от локализации процесса, **рекомендуется** разгрузка прилежащего сустава на срок не менее 3х мес. [77,78].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Разгрузка суставов нижних конечностей на ранних стадиях асептического некроза необходима для снижения риска импрессии суставной поверхности, так как при ходьбе [79] в этом случае нагрузка увеличивается в 3,5 раза, что при наличии микропереломов в субхондральной зоне может быть критическим для пациента в острой фазе асептического некроза.*

Разгрузка менее 3х месяцев недостаточна, так как цикл ремоделирования определенного участка костной ткани, даже при благоприятных условиях длится в течении 3 месяцев. [80,81].

При асептическом некрозе головки бедра рекомендована ходьба на костылях, при остеонекрозе мыщелков бедренной и большеберцовых костей возможна разгрузка сустава в полужестком ортезе с боковыми пластмассовыми или металлическими вставками и тростью в противоположной руке, либо в функциональном ортезе (вальгизирующий или варизирующий в зависимости от пораженного мыщелка) без дополнительной опоры. Разгрузка голеностопного сустава осуществляется в фиксирующем брейсе с жесткими боковыми опорами и тростью в противоположной от поражения руке.

3.1.2 Обезболивающая терапия

- 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 сердечнососудистой патологии – неселективным НПВС (Напроксен до 500 мг/сут) [82,83,84].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

***Комментарий:** у пациентов с остеонекрозом головки бедра риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий выше, чем у сопоставимой популяции лиц без остеонекроза [85].*

3.1.3 Базисная патогенетическая (остеотропная) фармакотерапия как основа консервативного лечения

- В качестве базисной терапии при остеонекрозе, с первых дней после выявления заболевания и независимо от его локализации **рекомендуется** ежедневный прием препаратов, содержащих кальция карбонат (500-1000 мг/сут) в комбинации с колекальциферолом ******/альфакальцидолом****** [86,87].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:** для восстановления костной ткани при лечении остеонекроза любой локализации назначение препаратов, содержащих кальция карбонат и колекальциферола*** /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 работах [88].

При назначении препаратов, содержащих кальций, учитывается количество соли, содержащей 1000 мг Ca^{++} (табл. 2) поэтому наиболее широко в комплексном лечении используются препараты, содержащие в составе кальция карбонат.

Таблица 2. Содержание элементарного кальция в солях кальция

Соль кальция	Содержание кальция в 1 г соли кальция, мг
Кальция карбонат	400
Кальция хлорид	270
Кальция фосфат трехосновный	400
Кальция фосфат двухосновный ангидрид	290
Кальция фосфат двухосновный дигидрид	230
Кальция глицерофосфат	191
Кальция цитрат	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90

Всасывание кальция карбоната снижается при ахлоргидрии, одновременном приеме с тетрациклином, бисфосфонатами, поливитаминами с железом, кортикостероидами для системного применения, в то время как тиазиды (диуретики) увеличивают реабсорбцию кальция почками.

- В первые месяцы после постановки диагноза в качестве препарата, содержащего кальций, **рекомендуется** использовать комплексный препарат — остеогенон (международное название оссеин-гидроксиапатитный комплекс) в дозе 2-4 таблетки в сутки в течение всего периода лечения [89].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Быстрый подъем уровня кальция в течение первых часов после приема препаратов, содержащих кальция карбонат [90], может стать причиной отложения кальция в сосудах и почках. Альтернативой препаратам, содержащим кальция карбонат в таком случае, может быть остеогенон., в котором кальций находится в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг), всасывание кальция в этом случае идет без скачкообразного подъема уровня ионизированного кальция [91]. Остеогенон, кроме того, содержит оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком: TGF- β (трансформирующий

ростовой фактор бета), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-1), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста-2), остеокальцином и коллагеном I типа. Проведены сравнительные исследования остеогенона и препаратами, содержащими кальция карбонат при изучении влияния препаратов на сохранение МПК [92,93]. Опасения о повышении частоты сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема препаратов, содержащих кальция карбонат не нашли подтверждения [94,95], хотя показано [95], что риск общей смертности, смертности в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта увеличивается при суточном потреблении кальция в целом (с пищей и препаратами) более 1400 мг. Что особенно актуально у пациентов с АНГБК, у которых риск кардиоваскулярной патологии в 5 раз выше, чем у пациентов с остеоартритом [85].

- Пациентам с остеонекрозом для адекватного поступления потребляемого кальция **рекомендуется** назначение колекальциферола**/альфакальцидола**, доза которого определяется исходными показателями гомеостаза кальция [96].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Дефицит или недостаточность D-гормона (в литературе нередко используется термин витамин D) [97] часто встречается у пациентов с различной патологией, в том числе остеонекрозом костей, особенно у лиц старшего и пожилого возраста (оценивается его транспортная форма- 25OHD3). 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 колекальциферола**/альфакальцидола** [98] в комбинации с препаратами, содержащими кальция карбонат, что улучшает формирование и качество костной ткани [99].

- Для персонализации дозы препаратов базисной терапии остеонекроза (препарат, содержащий кальция карбонат/остеогенон и колекальциферол ******/альфакальцидол******) и предупреждения осложнений при лечении остеонекроза **рекомендуется** осуществлять мониторинг уровня кальция крови и суточной мочи на протяжении всего периода лечения с периодичностью: один раз в 3-6 месяцев [51,100].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Дозировки препаратов базисной терапии для лечения остеонекроза, представлены в табл. 3

Таблица 3. Начальные дозы препаратов, содержащих кальция карбонат и альфакальцидола (базисная терапия) при остеонекрозе, в зависимости от исходного уровня кальция крови [87].

Исходный показатель кальция крови	Доза альфакальцидола **	Доза препаратов, содержащих кальция карбонат
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 остеогенон по 1 таблетки 2 раза в день или препарат, содержащий кальция карбонат 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 остеогенон по 2 таблетки 2 раза в день первые 3 мес., далее по 1 таблетке 2 раза в день или препарат, содержащий кальция карбонат 500–1000 мг в течение всего периода лечения

В случае использования колекальциферола****** доза препарата назначается согласно федеральным клиническим рекомендациям. «Остеопороз» (минимум 800 МЕ в сутки), под контролем 25-ОН витамин D крови один раз в 3-6 мес., с последующей коррекцией дозы для достижения уровня не менее 40 нг/мл [55].

3.1.4 Антирезорбтивная терапия

- При остеонекрозе костей на фоне базисной терапии (препарат, содержащий кальция карбонат /остеогенон и колекальциферол**/ альфакальцидол**), проводимой с первых дней после выявления заболевания, в качестве антирезорбтивной терапии **рекомендуются** бисфосфонаты или деносумаб [101,102,103].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: В США, по данным Американской Академии хирургов ортопедов (AAO), доля бисфосфонатов при лечении АНГБК составляет 10% [101]. Их назначение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, так и в окружающей костной ткани. [104]. Использование бисфосфонатов, предотвращая потерю костной ткани, на ранних стадиях заболевания, может снизить риск коллапса субхондральной кости [105]. Такая возможность использования БФ показана в ряде исследований. Однако в связи с отсутствием в аннотации к БФ указаний на возможность их использования при асептическом некрозе назначение данной группы препаратов при остеонекрозе с юридической точки зрения может быть *off label*. В последние годы появились публикации о таких осложнениях при назначении бисфосфонатов, как фибрилляция предсердий, атипичный перелом бедренной кости, некроз челюсти, рак пищевода [106-109]. Однако четкой причинной связи описываемых осложнений с приемом бисфосфонатов не установлено [110-112].

- Алендроновая кислота** в дозе 70 мг в неделю **рекомендуется** рассматривать как возможный бисфосфонат для пациентов с асептическим некрозом, особенно в случаях трудностей применения внутривенных форм бисфосфонатов, на весь период лечения. [102,113].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Одним из недостатков пероральных бисфосфонатов является их низкая комплаентность, в связи с чем применение внутривенных форм считается перспективнее.

- Ибандроновая кислота, с кратностью введения 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца **рекомендуется** как возможный бисфосфонат для пациентов с асептическим некрозом костей в течение всего периода лечения. [114].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Показано, что ибандроновая кислота у пациентов с асептическим некрозом костей в 3 раза снижает риск прогрессирования заболевания. [114]. В комбинации с альфакальцидолом ибандроновая кислота дает лучший эффект, чем с колекальциферолом [115].*

- Золедроновую кислоту**, учитывая кратность введения (5 мг 1 раз в год), **рекомендуется** рассматривать как наиболее перспективный препарат из группы бисфосфонатов для пациентов с асептическим некрозом костей в течение всего периода лечения [116,117,118].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *помимо прямого антирезорбтивного действия, и как следствие снижения отека костной ткани, [116].*

Бисфосфонаты обладают значительным обезболивающим эффектом, что улучшает качество жизни пациентов [117,118].

- Деносумаб** 60 мг 1 раз в 6 мес. в качестве препарата снижающего резорбцию костной ткани для лечения остеонекроза **рекомендуется** пациентам, у которых ограничена возможность применения бисфосфонатов в связи с нарушением азотовыделительной функции почек, а также при неэффективности используемых БФ в течение всего периода лечения [103].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- На ранних стадиях асептического некроза головки бедренной кости остеотропная терапия **рекомендуется** до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года от начала лечения [119].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: 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 рекомендуется продолжение лечения не менее 1 года.

- На поздних стадиях остеонекроза (наличие коллапса суставной поверхности) остеотропная терапия **рекомендуется** не менее чем за 3-6 месяцев до операции для снижения риска асептической нестабильности эндопротеза и прогрессирования заболевания с контралатеральной стороны [120].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

3.1.5 Анаболическая терапия

- В качестве анаболической терапии при лечении остеонекроза **рекомендуется** назначение форстео (терипаратид) в дозе 20 мкг 1 раз в день подкожно в течение всего периода лечения, но не более двух лет. [121].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: форстео является препаратом способным стимулировать костеобразование. Его эффективность при остеонекрозе доказана в сравнительном исследовании с алендроновой кислотой [121].

3.1.6 Сосудистая терапия

- Для оказания ангиопротективного и антиагрегационного действия, улучшения коллатерального кровотока, торможения агрегации тромбоцитов с увеличением микроциркуляции и снижения риска артериального тромбоза **рекомендуется** назначения дипиридамола в дозе 75 мг в сутки в течение 3х недель [87].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Учитывая возможную связь идиопатического остеонекроза с нарушением микроциркуляции и наличия у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости повышенного риска развития кардиоваскулярной патологии [85] в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов и ангиопротективного средства с первых дней после постановки диагноза назначается дипиридамо́л.

- В качестве ингибитора агрегации тромбоцитов, 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 [122,123].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Илопрост является аналогом простагличлинов, снижает внутрикостное давление и улучшает состояние микроциркуляторного русла. Применяется ежедневно, внутривенно, в виде 6-и часовой инфузии в периферическую вену или установленный центральный катетер со средней скоростью 0,5 – 2 нг/кг/мин (с использованием инфузоматора) [123,124].

Инфузионная терапия должна проводиться исключительно в условиях стационара или амбулатории с наличием реанимационной бригады, в связи с высоким риском снижения артериального давления) [123].

- При ассоциации АНГБК с тромбофилией или гипифибринолизом, для предотвращения прогрессирования болезни на 1-2 стадии ARCO в комплексной терапии **рекомендуются** антикоагулянты, в частности эноксапарин натрия** в дозе от 4000 МЕ (0,4 мл) до 6000 МЕ (0,6 мл) подкожно в сутки, длительностью от 2 до 12 недель [125,126].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: Хорошие результаты выживаемости суставов в течение 2х лет наблюдения при назначении эноксапарина натрия** показал Glueck и др. [125] однако, вывод, что антикоагулянты показаны пациентам с АН без тромбофилии и гипифибринолиза [126] до настоящего времени остается сомнительным [127].

- **Не рекомендуется** назначать антикоагулянты в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов из-за высокого риска развития кровотечений [128].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Комбинация эноксапарина натрия** с препаратами, влияющими на гемостаз (салицилаты системного действия), ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, НПВС, включая кеторолак, антикоагулянты — алтеплаза, стрептокиназа, тенектеплаза, урокиназа) связана с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения, в связи с чем рекомендуется их отмена до начала терапии эноксапарином натрия**. При вынужденной комбинации эноксапарина натрия** с ингибиторами агрегации тромбоцитов (дипиридамол) или ацетилсалициловой кислотой в дозах, оказывающих антиагрегантное действие (кардиопротекция), клопидогрел, необходимо соблюдать осторожность и проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей [128].

3.1.7 Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия – SYSADOAS (Хондропротекторы)

- В комплексном лечении остеонекроза костей для снижения риска развития вторичного остеоартрита сустава **рекомендуются** препараты с хондропротективным и структурно-модифицирующим действием, содержащих глюкозамин и/или хондроитин [83].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: на основании данных МРТ исследований доказано, что за счет изменений в субхондральной кости, уже на ранних стадиях асептического некроза (отек костного мозга) происходит нарушения структуры гиалинового хряща, покрывающего смежный сустав. [129,130].

В синовиальной жидкости пациентов с асептическим некрозом отмечено повышение уровня хондроитин сульфата, что подтверждает разрушение гиалинового хряща. Выявлена корреляция размера очага остеонекроза (данные МРТ) и концентрации хондроитин сульфата [131], что делает обоснованным применение препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина [132].

3.1.8 Внутрисуставная терапия

Гиалуроновая кислота

- При вторичном остеоартрите, **рекомендуется** внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты [133,134].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Плазма богатая тромбоцитами

- Для улучшения результатов лечения остеонекроза костей в комбинации с другими вмешательствами **рекомендуется** использовать плазму, обогащенную тромбоцитами [135,136].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- При остеонекрозе для купирования болевого синдрома **не рекомендуется** внутрисуставное введение глюкокортикоидов в связи с высоким риском прогрессирования заболевания. [137].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.9 Физиотерапия

Импульсная электромагнитная терапия

- В комплексном лечении остеонекроза **рекомендовано** воздействие импульсным низкочастотным электромагнитным полем [138,139].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Физиотерапевтическое лечение в ряде случаев позволяет уменьшить симптоматику заболевания. [138,139]. Импульсная электромагнитная терапия благоприятно влияет на раннюю стадию

остеонекроза через стимуляцию остеогенеза и ангиогенеза, аналогичную ЭУВТ [140].

Гипербарическая оксигенация

- Гипербарическая оксигенация **рекомендуется** только в комплексном лечении остеонекроза и только на ранних стадиях заболевания [141,142].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *Метод основан на повышении оксигенации тканей, улучшения микроциркуляции. Снижение внутрикостного отека позволяет уменьшить болевые ощущения и улучшить общее самочувствие пациента [141,142].*

Озонотерапия

- При вторичном остеоартрите и сохранности суставной поверхности для снижения локального воспаления синовиальной оболочки, улучшения трофики тканей, и снижения болевого синдрома **рекомендуется** внутрисуставная озонотерапия в концентрации от 10 до 20 мкг/мл, объем введения составляет от 10 до 40 мл, частота 2-3 раза в неделю, количество инъекций на курс -5, ежегодно от 1-2 курсов. [143].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Применение озонотерапии целесообразно только при начальных стадиях остеонекроза, при сохранности суставной поверхности гиалинового хряща. Применение медицинского озона основывается на его способности быстро купировать боль и улучшать подвижность сустава. Распространению метода способствовало и отсутствие у озона побочных эффектов. [144,145]. Образование активных форм кислорода (АФК) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [146-148] усиливает кровоснабжение [144] и, как следствие, улучшает трофику, в том числе, субхондральной кости, изменения в которой наблюдаются при остеонекрозе. Это происходит за счет контакта эндотелия сосудов со следами продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и значительного*

увеличения количества оксида азота (NO), обладающего вазодилатирующим действием. [149-150]. Озон дополнительно блокирует фермент фосфодиэстеразу, что усиливает вазодилатирующее действие оксида азота (NO). [151]. По имеющимся данным [152,153] в ряде случаев комбинация озонотерапии с препаратами гиалуроновой кислоты или плазмы богатой тромбоцитами повышает терапевтический эффект.

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

- Использование ударно-волновой терапии **рекомендовано** только в комплексном лечении остеонекроза [154,155].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *используется 400-500 импульсов с энергией 0.18 - 0.25 мДж/мм², под рентген контролем, 3 - 5 процедур раз в неделю. [155]. Не исключается использование и 6000 импульсов [154,156].*

Альтернативные методики

- При сохраняющемся на фоне перечисленной комплексной терапии болевом синдроме **рекомендуется** выполнение продленной эпидуральной аналгезии путем введения через эпидуральный катетер с дозированной скоростью местного анестетика (ропивакаина) в течение 6-8 сут. [157].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Метод предназначен для ранних стадий АНГБК (до коллапса хрящевого слоя). Продленная эпидуральная аналгезия осуществляется введением через эпидуральный катетер с дозированной скоростью местного анестетика (ропивакаина) в течение 6-8 сут. Медикаментозная симпатэктомия вызывает снижение тонуса сосудистой стенки, приводя к вазодилатации, что способствует улучшению микроциркуляции в области тазобедренного сустава. Результаты применения данного способа у 24 больных с АНГБК показали, что он позволяет купировать болевой синдром и восстановить функциональные возможности пациента непосредственно после окончания курса лечения. Ремиссия заболевания продолжается до 12 мес. Ежегодное применение*

предложенного способа лечения позволило отложить эндопротезирование тазобедренного сустава на срок до 6 лет [157].

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Особенности хирургического лечения асептического некроза головки бедренной кости

- При выборе метода оперативного лечения асептического некроза головки бедренной кости **рекомендуется** учитывать стадию заболевания, наличие импрессионного перелома и возраст пациента [29].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- **На стадии 1 и 2** (ARCO) для снижения болевого синдрома и улучшения кровоснабжения **рекомендуется** туннелизация (декомпрессия) очага пораженного участка головки бедренной кости, которая проводится после ранее назначенной консервативной терапии [158,159].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: при туннелизации формируются каналы из подвертельной области через шейку к пораженному сегменту головки. Эффект от вмешательства объясняется увеличением локального кровоснабжения в участке остеонекроза и сбросом повышенного внутрикостного давления. Эту операцию обычно применяют на ранних стадиях АНГБК. Так, например, Marker и др. пишут о 79% хороших результатов при декомпрессионной остеоперфорации на стадии 1. [160]. Туннелизация выполняется под контролем электронно – оптического преобразователя (ЭОП), снимки выполняются в 2х проекциях. При этом важно сделать канал до очага остеонекроза и не травмировать покрывающий очаг гиалиновый хрящ. При сравнении различных методик остеоперфораций не выявлено преимуществ какой-либо из них [161].

- Для усиления эффекта туннелизации очага асептического некроза **рекомендуется** ее сочетание не только с ранее назначенной консервативной терапией, но и с введением биологических субстанций (плазма богатая тромбоцитами, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, аспират

(концентрат) костного мозга), обладающих стимулирующим действием [162].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Декомпрессия очага может сочетаться с имплантацией концентрированного аспирата костного мозга, богатой тромбоцитами плазмы, стромальных клеток костного мозга (имплантация аутологичных клеток костного мозга) и т.д. [163,164].*

- Туннелизация в комбинации с применением стромальных мультипотентных клеток костного мозга для большого числа пациентов с диагнозом остеонекроз **рекомендуется** только в специализированных центрах, которые используют систему долгосрочного наблюдения [164].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Туннелизация очага остеонекроза **не рекомендуется** на поздних стадиях заболевания при наличии коллапса субхондральной кости [165].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарий: *В ретроспективном обзоре 189 тазобедренных суставов в 94% случаев авторы отметили возможность отсрочки эндопротезирования сустава на срок от 5 до 10 лет у пациентов, начавших лечения до коллапса головки бедра, и лишь в 43%, если манипуляция проводилась после коллапса на 3 и 4 стадиях. [166].*

- **На стадии 1 и 2** (ARCO) у молодых пациентов для выведения из-под нагрузки зоны поражения **рекомендуется** подвертельная остеотомия, которая может осуществляться только в условиях специализированного учреждения и специалистами высокой квалификации [167,168].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *Ротационная остеотомия [169] помимо снятия боли (за счет снижения внутрикостного давления), имеет своей целью изменение биомеханики тазобедренного сустава. В этом случае [170] пораженный сегмент головки бедренной кости выводится из-под нагрузки поворотом шейки с головкой вокруг их оси назад или вперед. Хорошие результаты,*

связывают с антропометрическими характеристиками пациентов (небольшой рост и вес). [171].

Отмечено, что такие факторы как $ИМТ \geq 24 \text{ кг/м}^2$, поражение $\geq 230^\circ$ поверхности, стадия 3 и выше, возраст пациента ≥ 40 лет значительно увеличивают вероятность вторичного коллапса головки бедренной кости.

Относительными противопоказаниями к сохранным операциям считаются пожилой и старческий возраст больных, стадии заболевания со значительными деформациями головки и (или) вертлужной впадины, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей в стадии декомпенсации, тромбоз, тромбоз, сахарный диабет, пиелонефрит и другие тяжелые сопутствующие заболевания.

Кроме того, в случае планирования в дальнейшем операции эндопротезирования могут возникнуть сложности с формированием канала бедренной кости из-за развития послеоперационного склероза кости. К тому же после операции подвздошной остеотомии в последующем требуется удаление металлоконструкции.

- **На ранней 3 стадии**(ARCO) рекомендуется использовать костный аутотрансплантат на сосудистой ножке [172,173].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

- **На поздней 3 стадии** (ARCO) рекомендуется выполнить тотальное эндопротезирование сустава или использовать (у молодых пациентов) костный аутотрансплантат на сосудистой ножке [173].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Предложенная еще в 20 веке методика по замещению очага остеонекроза костным трансплантатом на сосудистой ножке, показала свою эффективность особенно на ранних стадиях асептического некроза. Однако в связи со сложностью самой оперативной тактики и непредсказуемости эффекта операции на более поздних стадиях заболевания широкого распространения она не получила. С развитием эндопротезирования тазобедренного сустава количество выполняемых

операций по данной методике значительно снизилось. В связи с чем она остается актуальной лишь для ограниченного числа врачей, владеющих этой методикой. [172,174].

Особую группу представляют операции, направленные на васкуляризацию головки бедренной кости посредством имплантации в нее сосудистых комплексов, [175]. После удаления некротических масс из головки бедра в образующуюся полость имплантируют сосудистый пучок (латеральная артерия, огибающая бедренную кость и одноименные вены) с мышечной муфтой на конце для профилактики послеоперационных тромбозов. При костно-пластических операциях [174,176] используют костный аутотрансплантат на мышечной ножке, который подводят через предварительно сформированный канал в шейке к верхненаружному сегменту головки. Этим повышается устойчивость головки к нагрузке и улучшается ее питание. Показана операция обычно на 1-2 (ARCO) стадии АНГБК.

Внесуставная имплантация нижней надчревной артерии с сопровождающими венами в шейку и головку бедренной кости выполняется без микрохирургической техники. Показанием к операции служит асептический некроз головки бедренной кости на ранней, дорентгенологической и 1-2 стадиях, а также на 3 стадии с незначительным ограничением функции тазобедренного сустава (амплитуда движений в сагиттальной плоскости не менее 100°, во фронтальной — не менее 35—40°). Тем не менее, операция с применением васкуляризованных трансплантатов — это длительная, сложная операция, которая достаточно травматична, поэтому чаще используют свободную костную пластику, например, из крыла подвздошной кости [177].

- **На стадии 4** (ARCO) после коллапса субхондральной кости и при наличии болевого синдрома **рекомендуется** выполнять эндопротезирование сустава [36,165].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: По статистике от 5 до 17% операций эндопротезирования выполняются по поводу асептического некроза костей [28].

- При эндопротезировании по поводу асептического некроза костей **рекомендуется** проведение в предоперационном периоде (за 3-6 мес. до операции) консервативной терапии, направленной на коррекцию нарушенного ремоделирования костной ткани для снижения риска прогрессирования заболевания с контралатеральной стороны (при двустороннем процессе) и увеличения срока службы эндопротеза. [120].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *Срок службы эндопротезов у пациентов с асептическим некрозом ниже, чем при эндопротезировании по поводу посттравматических изменений или остеоартрита/артроза суставов [36,37], что прежде всего, связано с преобладанием у данной группы пациентов костной резорбции [16]. В 70 % случаев асептический некроз головки бедренной кости протекает с поражением сустава противоположной стороны, что подтверждает необходимость назначения консервативного лечения за 3-6 мес. до операции для предупреждения прогрессирования заболевания с противоположной стороны [120].*

- У пациентов молодого возраста с асептическим некрозом головки бедренной кости из-за высокого риска повторных операций **не рекомендуется** использование цементных конструкций [178].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

- У пациентов молодого возраста с асептическим некрозом головки бедренной кости из-за высокого риска повторных операций **рекомендуется** использование коротких ножек (для сохранения большего объема костной ткани) и современных пар трения: керамика/керамика, керамика/поперечно-сшитый (кросс-линк) полиэтилен для снижения количества продуктов износа [179, 180].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Учитывая, что асептический некроз часто наблюдается у лиц молодого или работоспособного возраста [33], а средний срок службы эндопротеза 10-15 лет, и при этой патологии изначально плохое качество костной ткани, применение конструкций способных большему сохранению костной ткани, современных пар трения, с низким риском развития износа позволит удлинить срок службы эндопротеза и сохранить кость для последующих операций [178,179,180]

- У пациентов с асептическим некрозом головки бедра **не рекомендуется** использование поверхностного эндопротезирования (Ресурфейсинг) как альтернативы классическому эндопротезированию, в связи с высоким риском развития нестабильности компонентов [181, 182].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: при поверхностном эндопротезировании головка бедренной кости удаляется не полностью, а лишь резецируется под бедренный компонент, который «одевается» по типу колпачка. Метод разработан специально для молодых пациентов, но при асептическом некрозе его применение неоднозначно, поскольку нагрузка будет полностью передаваться на пораженную костную ткань головки. Тем не менее, некоторые авторы не находят функциональных различий у молодых пациентов после ресерфейсинга по сравнению с классическим эндопротезированием [183]. Однако средний срок наблюдения составляет всего 5,4 года [184].

3.2.2 Особенности хирургического лечения асептического некроза мыщелков бедренной кости и большеберцовой кости

- **На стадии 1-2** (ARCO) при сохранении выраженного болевого синдрома спустя 1 мес после начала консервативной терапии и разгрузки сустава для снижения боли, и улучшения кровоснабжения **рекомендуется** из внесуставного доступа туннелизация (реваскуляризирующая остеоперфорация) очага пораженного участка мыщелка бедренной или большеберцовой кости [185].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: на ранних стадиях остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой кости структура гиалинового хряща полностью сохранена, поэтому, разгрузка сустава и остеотропная терапия могут привести к полному восстановлению сустава. Однако в некоторых случаях, за счет повышенного внутрикостного давления болевой синдром может сохраняться [185, 186]. В таких случаях для снятия повышенного внутрикостного давления показано выполнение из внесуставных доступов, через мыщелок бедренной или большеберцовой кости туннелизации (остеоперфорации) очага остеонекроза под контролем электронно-оптического преобразователя.

- **На стадии 1-2** (ARCO) остеонекроза мыщелков большеберцовой или бедренной костей для усиления эффекта туннелизации очага асептического некроза **рекомендуется** введение материалов, или биологических препаратов, обладающих стимулирующим действием (плазма богатая тромбоцитами или мультипотентные стромальные клетки) [187, 188].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Применение технологий и препаратов для стимуляции местного остеогенеза на сегодняшний день находятся в стадии активного изучения. Особенно это касается биологической терапии, такой как аутоплазма, богатая тромбоцитами или мультипотентные стромальные клетки, взятые из костного мозга или жира [187].

- **На стадии 1-2** (ARCO) выполнение артроскопии коленного сустава **рекомендуется** только в случае наличия свободного внутрисуставного тела или блокады сустава в положении сгибания или разгибания [189].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: есть данные, что артроскопия может усугубить течение заболевания. [190, 191].

- У пациентов с асептическим некрозом и клиническим проявлением повреждения внутрисуставных структур (связки, мениски) артроскопия

рекомендуется не ранее чем через 3 мес. от начала консервативного лечения асептического некроза [190].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Остеонекроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости часто сочетается с различной внутрисуставной патологией (частичное повреждение ПКС, повреждение или дегенеративные изменения менисков) всегда возникает вопрос в какой степени болевой синдром у пациента обусловлен остеонекрозом, а в какой внутрисуставными изменениями. Учитывая, что артроскопия коленного сустава, как отдельная манипуляция, способна сама стать причиной развития остеонекроза костей [189] или усугубить течение уже возникшего остеонекроза, показания к данной операции должны быть сдержаны и выполняться с большой осторожностью и только на фоне проводимой консервативной терапии остеонекроза [192].*

- **Не рекомендуется** во время артроскопии выполнять микрофрактурирование области асептического некроза [190].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Дополнительная травматизация при микрофрактурировании приводит к усилению разрушения костной ткани и увеличению давления внутрисуставной жидкости на костную ткань, что увеличивает интенсивность резорбции и, как следствие, распространение зоны остеонекроза более глубоко в костную ткань мыщелка бедренной или большеберцовой кости с последующим формированием внутрикостных кист [193].*

- **На стадии 3-4 (ARCO) не рекомендуется** туннелизация (реваскуляризирующая остеоперфорация) области остеонекроза в связи с неэффективностью данной процедуры [186].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: На поздних стадиях остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей выполнение остеоперфорации не дает эффекта [186], а в ряде случаев может усилить болевой синдром из-за распространения повреждения костной ткани на большую глубину.

- **На стадии 3-4** (ARCO) остеонекроза при сохранном противоположном мыщелке, у пациентов младше 55 лет для снижения нагрузки на поврежденный сегмент сустава и отсрочки операции тотального эндопротезирования **рекомендуется** выполнение остеотомии [194].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: Выполнение остеотомии большеберцовой или бедренной костей должно проводиться только после оценки оси конечностей, сохранности противоположного мыщелка и после проведения диагностической артроскопии для подтверждения наличия здорового гиалинового хряща на противоположном мыщелке. [104].

- **На стадии 3-4** (ARCO) при сохранном противоположном мыщелке, у пациентов младше 50 лет **рекомендуется** выполнение мозаичной остеохондропластики, но только после проведения консервативного лечения, снижения костной резорбции и отека костной ткани вокруг зоны остеонекроза [195, 196].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Сохранение высокой интенсивности костной резорбции является неблагоприятным фоном для выполнения мозаичной остеохондропластики, что может стать причиной неудовлетворительных результатов с рассасыванием трансплантатов. В связи с такой возможностью перед выполнением оперативного вмешательства рекомендовано проведение остеотропной терапии с применением бисфосфонатов и только после снижения интенсивности резорбции (маркеры костной резорбции) и отека костной ткани (контрольная МРТ) выполняется оперативное вмешательство [190].

- При чрезмерной варусной или вальгусной деформации оси конечности у пациентов с асептическим некрозом мыщелков костей, образующих коленный сустав, **рекомендуется** сочетание мозаичной остеохондропластики с вальгизирующей или варизирующей остеотомией для выведения из-под нагрузки области асептического некроза [197].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: *Сохранение чрезмерной нагрузки на зону асептического некроза является неблагоприятным фактором для проведения мозаичной остеохондропластики, что может стать одной из причин неблагоприятного результата оперативного лечения. В этих случаях коррекция оси конечности способно улучшить результаты оперативного лечения за счет снижения нагрузки на зону остеонекроза [196].*

- **На стадии 3-4** (ARCO) остеонекроза бедренной кости при малых или средних дефектах мыщелка и сохранном противоположном мыщелке эндопротезирование коленного сустава одномыщелковое **рекомендуется** только в случаях первичного остеонекроза и при отсутствии системных заболеваний, нарушений оси конечности и состоятельности связочного аппарата [198,199].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: *Ретроспективное сравнительное исследование [198] показало эффективность применения одномыщелкового эндопротезирования при остеонекрозе внутреннего мыщелка бедренной кости (3 и 4 стадии) с малым (0-10 см³) и средним (10-20 см³) объемом поражения по МРТ.*

- **На стадии 3-4** (ARCO) при больших объемах поражения (>20 см³) и размером дефекта более 50% ширины мыщелка **рекомендуется** отдавать предпочтение тотальному эндопротезированию коленного сустава [200].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарий: Эндопротезирование коленного сустава при остеонекрозе мыщелков бедренной и большеберцовой кости одна из самых распространенных операций. Рост популярности одномыщелковых эндопротезов в последнее время провоцирует выполнение этой операции более молодым пациентам с повреждением только одного из отделов коленного сустава. Однако при выраженных дефектах костной ткани применение подобных конструкций чревато высоким риском развития нестабильности компонентов, в связи с чем следует отдавать предпочтение тотальному эндопротезированию [200].

3.2.3 Особенность хирургического лечения асептического некроза таранной кости

- **На стадии 3-4** (ARCO) остеонекроза таранной кости туннелизация (декомпрессия) очага **рекомендуется** в случае сохранения болевого синдрома не ранее чем через 3 месяца от начала консервативного лечения [201].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: у пациентов с 1-2 стадиями АН таранной кости доказан выраженный клинический эффект декомпрессии. Однако использование данной процедуры показано при отсутствии положительных клинических изменений после консервативной терапии, предшествующей операции в течении не менее 3-х месяцев. [201]. Процедура выполняется малоинвазивно под контролем ЭОП [202]. Возможна комбинация декомпрессии таранной кости с внутрикостным введением биологических материалов, стимулирующих процессы ремоделирования. [203].

- **На стадии 3** (ARCO) остеонекроза таранной кости **рекомендуется** выполнение костной пластики очага остеонекроза в сочетании с ранее назначенной консервативной терапией [204].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарий: возможно выполнение пластика как васкуляризированным аутотрансплантатом на сосудистой ножке из мыщелка бедренной кости,

либо из кубовидной кости стопы, так и пластика невааскуляризированным аутотрансплантатом 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 [204].

- **На стадии 3-4** (ARCO) остеонекроза таранной кости **рекомендуется** выполнение протезирования таранной кости [205].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *В протезировании таранной кости выделяют тотальное протезирование, когда выполняется замещение всей кости, и парциальное протезирование, при котором в зависимости от степени повреждения замещаются определенные анатомические участки [205].*

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 ТК.

- **На стадии 3-4** (ARCO) при коллапсе таранной кости, выраженных дегенеративных изменениях голеностопного сустава с наличием вальгусной или варусной деформацией более 15 градусов **рекомендуется** артродез голеностопного сустава, при полном лизисе таранной кости выполняется большеберцово-пяточное артродезирование, либо артродезирование по Blair [206].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: *Преимуществом артродеза является возможность коррекции значительных угловых деформаций на уровне голеностопного сустава [206,207].*

- **На стадии 3-4** (ARCO) остеонекроза таранной кости и вторичном артрите голеностопного сустава **рекомендуется** выполнение эндопротезирования голеностопного сустава [208].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: Эндопротезирование является одним из методов лечения вторичных дегенеративных изменений голеностопного сустава [208]. Однако, выполнение операции возможно при сохранении нормальной архитектоники таранной кости. В противном случае, значительно возрастает процент ревизионных вмешательств из-за нестабильности компонентов [209]. В настоящее время существуют несколько поколений эндопротезов для голеностопного сустава, направленных на достижение максимальной стабильности и возможности выполнения ревизионных вмешательств.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

4.1 Реабилитация при асептическом некрозе головки бедренной кости

- На ранних стадиях заболевания **рекомендуется** разгрузка сустава с помощью дополнительной опоры (костыли, ходунки) на срок не менее трех месяцев в комбинации с консервативной терапией [119,79].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: В ранний период после выявления заболевания двигательная активность с разгрузкой смежного сустава занимает очень важное место. Чем больше нагрузка на сустав, тем больше вероятность коллапса суставной поверхности и выше риск прогрессирования заболевания. В тоже время, только разгрузка сустава, без дополнительного лечения, как и консервативная терапия без разгрузки, не предотвращает коллапс головки [210].

- На ранних стадиях асептического некроза головки бедренной кости остеотропная терапия **рекомендуется** до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года от начала лечения [119].

Уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Восстановление костной ткани на ранних стадиях асептического некроза может происходить уже после 3-6 месяцев лечения, однако учитывая особенность костного метаболизма при асептическом некрозе для снижения риска рецидива рекомендовано продолжение лечения не менее 1 года.

- При поздних стадиях остеонекроза (наличие коллапса суставной поверхности) остеотропная терапия **рекомендуется** не менее чем за 3-6 месяцев до операции эндопротезирования и длительно в послеоперационном периоде для снижения риска асептической нестабильности имплантата и прогрессирования заболевания с контралатеральной стороны [120].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- Для улучшения кровоснабжения, восстановления функции сустава, предупреждения появления контрактур рекомендуется лечебная физкультура с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания [211].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: Упражнения следует выполнять лежа, избегать сгибания в тазобедренном суставе более 90°. В случае выполнения эндопротезирования в большинстве случаев после операции эндопротезирования тазобедренного сустава первые 2 мес. рекомендуется [212] ходьба на двух костылях с умеренной нагрузкой на оперированную конечность, далее до 6 мес. — ходьба с тростью в руке (противоположной оперированному суставу). Ограничена езда на велосипеде, так как, гидродинамическое давление на тазобедренный сустав при езде на велосипеде выше, чем при ходьбе [213].

4.2 Реабилитация при асептическом некрозе мыщелков бедренной и большеберцовой костей

- На ранних стадиях заболевания при асептическом некрозе костей, образующих коленный сустав, **рекомендуется** разгрузка сустава не менее чем на 3 месяца в том числе и с помощью функциональных ортезов [77,78].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: В отличие от тазобедренного сустава, при поражении костей, образующих коленный сустав, кроме разгрузки с помощью костылей, возможно использование функциональных ортезов (вальгизирующий или варизирующий), которые обеспечивают полную разгрузку пораженного отдела сустава и перенос ее на здоровый мыщелок. Функциональный ортез может использоваться без дополнительной опоры. Использование стандартных ортезов для разгрузки коленного сустава с боковыми пластмассовыми или металлическими вставками требует дополнительно трости в противоположной от пораженной конечности руке, так как не полностью снимает разгрузку с области остеонекроза.

Разгрузка сустава имеет огромное значение особенно в ранние сроки после возникновения заболевания. Многие пациенты отмечают значительное снижение болевого синдрома при снижении нагрузки, еще до начала медикаментозного лечения. [214,215]. На время разгрузки следует уделять внимание работе мышц. Лечебная физкультура улучшает кровообращение, способствует восстановлению функций суставов, предупреждает появление контрактур. Все упражнения следует выполнять лежа, чтобы не увеличивать осевую нагрузку на сустав.

Пациентам рекомендуется избегать, сгибания в коленном суставе более 90°. В случае выполнения остеотомии или эндопротезирования в первые 2 мес. после операции рекомендуется: ходьба с двумя костылями, далее с тростью. [212].

- Остеотропная терапия на ранних стадиях асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей **рекомендуется** до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года от начала лечения диагноза [119].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При поздних стадиях остеонекроза (коллапс суставной поверхности) остеотропную терапию **рекомендуется** назначать до оперативного лечения за 3- 6 месяцев и продолжать в течение года после операции для снижения риска ранней асептической нестабильности эндопротеза [120].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

4.3 Реабилитация при асептическом некрозе таранной кости

- На ранних стадиях заболевания **рекомендуется** разгрузка сустава с помощью жесткого ортеза на голеностопный сустав и трости в противоположной от пораженной конечности руке на срок не менее трех месяцев [216].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *Исключение осевых нагрузок позволяет сохранить архитектуру таранной кости [216].*

- Остеотропная терапия на ранних стадиях асептического некроза таранной кости **рекомендуется** до полного восстановления костной ткани, но не менее 1 года после постановки диагноза [217].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Восстановление костной ткани на ранних стадиях асептического некроза может происходить уже после 3-6 месяцев лечения, однако учитывая особенность костного метаболизма для снижения риска рецидива рекомендовано продолжение лечения не менее 1 года.*

- При поздних стадиях остеонекроза после коллапса суставной поверхности остеотропную терапию **рекомендуется** назначать до оперативного лечения за 3-6 месяцев с целью снижения болевого синдрома и риска неблагоприятного исхода оперативного лечения и расшатывания металлоконструкции [120].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- При достижении восстановления костной ткани в очаге остеонекроза, независимо от его локализации, при сопутствующем остеопорозе у всех пациентов **рекомендуется** продолжить лечение остеопороза с целью профилактики рецидива заболевания с учетом существующих Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза или направить пациента к специалисту, который занимается лечением остеопороза [55].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

1. Необходимость оперативного лечения (туннелизация (остеоперфорация), остеотомия, костная пластика различных костей скелета, эндопротезирование различных суставов).
2. Для проведения внутривенной инфузии илопроста

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Выполнено оперативное вмешательство
2. Отсутствие осложнений в послеоперационном периоде

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Позднее выявление заболевания и, как следствие, начало лечения ухудшает прогноз.

Естественное течение остеонекроза напрямую связано с размером и локализацией. Малые поражения (менее 15% головки бедренной кости) могут полностью восстановиться на фоне лечения. И, наоборот, поражения, охватывающие более 50% головки бедренной кости, с высокой вероятностью прогрессируют до коллапса и, в конечном итоге, требуют тотального эндопротезирования сустава.

Особое влияние оказывает несоблюдение пациентом ортопедического режима, наличие сопутствующей патологии и хронических заболеваний. Так, например, у пациентов с сопутствующим остеопорозом, лечение продолжается в более длительно, что должно быть учтено при определении тактики ведения пациента. Имеющийся риск кардиоваскулярной или гастроинтестинальной патологии у пациентов с асептическим некрозом должен учитываться при выборе препаратов.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Этап выявления остеонекроза костей

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена рентгенография в двух проекциях, МРТ (при необходимости КТ) сустава при наличии жалобы на болевой синдром	В	3
2	Проведена дифференциальная диагностика изменений костной ткани при остеонекрозе и других поражениях костной ткани (опухоли, метастатического поражения, остеомиелите, гиперпаратиреоидной остеодистрофией)	С	4
3	Выполнен клинический анализ крови	В	3
4	Выполнен биохимический анализ крови (кальций, фосфор, креатинин (СКФ))	В	3
5	Проведена разгрузка смежного сустава (костыли, ортез) не менее чем на 3 месяца	В	3
6	Назначена базисная остеотропная терапия (препарат, содержащий кальция карбонат /остеогенон, колекальциферол**/альфакальцидола**) с первых дней после постановки диагноза (независимо от локализации патологического процесса)	В	3
7	Назначена остеотропная терапия, включающая препараты для снижения резорбции (разрушения) или усиления костеобразования костной ткани.	В	2
8	Симптоматическое лечение болевого синдрома назначено с первых дней после постановки диагноза	В	2

9	Выполнена органосохраняющая операция при неэффективности консервативной терапии на ранних стадиях заболевания	B	3
10	Выполнена операция эндопротезирования при неэффективности консервативной терапии на поздних стадиях заболевания	B	3

Этап наблюдения за восстановлением костной ткани

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнена в динамике (через 3 мес. от начала лечения) МРТ исследование, для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.	B	3

Этап завершения лечения остеонекроза

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендации	Уровень достоверности доказательств
1	Достигнута полное восстановление костной ткани	B	2
2	Выполнено тотальное эндопротезирование сустава	B	3

Список литературы

1. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. Современная ревматология №1, 2013, стр 17-24
2. Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med 1992;326: 1473-9. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206
3. Grieser T. Atraumatische und aseptische Osteonekrose großer Gelenke. Der Radiologe, July 2019, Volume 59, Issue 7, pp 647–662. Doi.org/10.1007/s00117-019-0560-3
4. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. Eur J Radiol 2007;63(1):16–28. DOI:10.1016/j.ejrad.2007.03.019
5. Vosmaer A., Pereira R, J.S. Koenderman, F.R. Rosendaal and S.C. Cannegieter. Coagulation Abnormalities in Legg-Calve-Perthes Disease. J Bone Joint Surg Am. 2010. 92:121-128. doi: 10.2106/JBJS.I.00157
6. Calik Y., Bas E. et al. The relationship between lipid levels and bone mineral density in postmenopausal women. ECCEO. 2008. p373.
7. Lianhua W., Chunjin G., Guozhong W. et al. Blood coagulation function in the patients with avascular necrosis of the femoral head (ANFH) after severe acute respiratory syndrome (SARS). Chinese Journal of Nautical Medicine and Hyperbaric Medicine. 2006. 13(1): 39–41.
8. Scapinelli R. Studies on the vasculature of the human knee joint // Acta Anat. - 1968. - V.70, N 2. - P. 305 – 309. DOI: 10.1159/000143133
9. Riggs S. The relationship between blood flow and TheTM labeled methylene diphosphonate uptake in bone scanning / S. Riggs, M. Wood, P. Kelly // Transactions of the 28m Annual Meeting O.R.S. - New Orleans, 1982. — P 56-59.
10. Yamamoto T, Bullough PG. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture. J Bone Joint Surg Am. 2000;82-6:858-66. DOI: 10.2106/00004623-200006000-00013
11. Deike Varoga MD, Wolf Drescher MD, PhD, Melanie Pufe MD, Godo Groth, Thomas Pufe PhD Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Glucocorticoid-related Osteonecrosis of the Femoral Head. Clin Orthop Relat Res (2009) 467:3273–3282. doi: 10.1007/s11999-009-1076-3
12. Michael A. Mont, Lynne C. Jones, David S. Hungerford. Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Ten Years Later. J Bone Joint Surg Am. 2006. 88:1117-1132. DOI: 10.2106/JBJS.E.01041
13. Lewington Matthew R. , El-Hawary Ron. Legg-Calvé-Perthes disease in a patient with albright hereditary osteodystrophy. A case report. The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 2010. 92:450-455. DOI: 10.2106/JBJS.I.00153
14. Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Bauss F, Kim HK. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. J Bone Miner Res. 2007. 22:93-100. DOI: 10.1359/jbmr.060817
15. Bowers JR, Dailiana ZH, McCarthy EF, Urhania JR. Drug therapy increases bone density in osteonecrosis of the femoral head in canines. J Surg Orthop Adv. 2004. 13:210-216. PMID: 15691182
16. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. J Bone Miner Res. 2006. 21:1941-1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905
17. Yang J, Wang L, Xu Y, Fan K, Wang J. An experimental osteonecrosis of femoral head induced by a combination of a single low-dose lipopolysaccharide and methylprednisone. 2008 Mar;22(3):271-5. PMID: 18396701
18. Steffen R. T., Athanasou N. A., Gill H. S., Murray D.W. Avascular necrosis associated with fracture of the femoral neck after hip resurfacing. Histological assessment of

femoral bone from retrieval specimens. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. Vol 92-B, Issue 6, 787-793. DOI: 10.1302/0301-620X.92B6.23377

19. Смирнов А. В. Рентгенологическая диагностика поражения тазобедренных суставов при ревматических заболеваниях. *Consilium medicum*. 2003. том 5, № 8, с.442-446.
20. Hungerford DS, Lennox DW. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am*. 1985. 16:635–54. PMID: 3903603
21. Obinwanne F. C. Ugwonali, Hasmik Sarkissian, Ohannes A. Nercessian. Bilateral Osteonecrosis of the Femoral Head Associated with Pregnancy: Four New Cases and a Review of the Literature. *ORTHOPEDICS*. 2008. 31:183. DOI: 10.3928/01477447-20080201-36
22. Ежов И.Ю. Посттравматический асептический некроз головки бедренной кости / И.Ю.Ежов, Ю.И.Ежов // Травматология и ортопедия России. 1996. - № 1. - С. 22 - 25.
23. Miyanishi K, Kaminomachi S, Hara T et al. (2007) A subchondral fracture in transient osteoporosis of the hip. *Skeletal Radiol*. 36(7):677–680. DOI: 10.1007/s00256-006-0248-4
24. Narvaez JA, Narvaez J, De Lama E, Sanchez A. Spontaneous osteonecrosis of the knee associated with tibial plateau and femoral condyle insufficiency stress fracture. *Eur Radiol*. 2003;13(8):1843-8. DOI: 10.1007/s00330-002-1775-6
25. Higuchi H, et al. Histologic analysis of postmeniscectomy osteonecrosis. *Am J Orthop*. 2013 May;42(5):220-222 . PMID: 23710478
26. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. — СПб: Сотис, 2000. - 285 с.
27. Lotke P. Osteonecrosis of the medial tibial plateau / P. Lotke, M. Ecker // *Orthop. Trans.* - 1981. - V5, N3. - P. 485.
28. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int* 2010;21:569-577. DOI: 10.1007/s00198-009-1003-1
29. Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr Course Lect*. 2003;52:337-355. PMID: 12690862
30. Aldridge JM., Urbaniak JR. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines. *Am J Orthop* 2004;33:327-332. PMID: 15344574
31. Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, et al. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25:278-281. DOI:10.3109/14397595.2014.932038
32. Carli A, Albers A, Seguin C, Harvey EJ. The medical and surgical treatment of ARCO Stage-I and II osteonecrosis of the femoral head: a critical analysis review. *JBJS Rev* 2014;2:1-10. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.M.00066
33. Min BW, Song KS, Cho CH, Lee SM, Lee KJ. Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1087-1092. DOI: 10.1007/s11999-008-0191-x
34. Little CP, Ruiz AL, Harding IJ. Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2005. 87-B:320-3. DOI: 10.1302/0301-620x.87b3.15330
35. Calder JD, Hine AL, Pearse MF, Revell PA. The relationship between osteonecrosis of the proximal femur identified by MRI and lesions proven by histological examination. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2008.90-B:154-8. DOI: 10.1302/0301-620X.90B2.19593

36. Brandon Yuan, Michael J. Taunton, Robert T. Trousdale. Total Hip Arthroplasty for Alcoholic Osteonecrosis of the Femoral Head. *ORTHOPEDICS*. 2009. 32:400. DOI: 10.3928/01477447-20090511-06
37. Radl R, Hungerford M, Materna W, Rehak P, Windhager R. Higher failure rate and stem migration of an uncemented femoral component in patients with femoral head osteonecrosis than in patients with osteoarthritis. *Acta Orthop*. 2005. 76:49-55. DOI: 10.1080/00016470510030319
38. Jan Jurus, Anders Lindstrand, Mats Geijer, Otto Robertsson, and Magnus T. The natural course of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) A 1- to 27-year follow-up of 40 patients. *Acta Orthopaedica* 2013; 84 (4): 410–414. DOI:10.3109/17453674.2013.810521
39. Gardeniers JWM. ARCO committee on terminology and staging (report from the Nijmegen meeting). *ARCO News Letter*. 1991. 3:153-9.
40. Ficat R.P. and Arlet, J. (1980) Ischemia and Necrosis of Bone. Williams and Wilkins, Baltimore, 171-182.
41. Steinberg M. Avascular necrosis of the femoral head. 1991. 623–42.
42. Gardeniers JWM. Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO news* 1993;5: 79-82
43. Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1761-1770. DOI: 10.2214/AJR.05.0086
44. Robert Pivec, MD; Aaron J. Johnson, MD; Michael A. Mont, MD. Differentiation, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis, Osteonecrosis, and Rapidly Progressive Osteoarthritis. *Orthopedics*. 2013. Feb. Volume 36 · Issue 2: 118-125. DOI: 10.3928/01477447-20130122-04
45. Ficat R.P. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985. 67:3-9. PMID: 3155745
46. Манди А., Гашпар Л. // Ортопедия, травматология. 1986. No 3. С. 46-47
47. Доэрти М., Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов /Пер. с англ. А.Г.Матвейкова. — Мн.: Тивали, 1993. — 144с. — (Медицина XXI века). — ISBN 985-6034-01-9.
48. Tian, L., Baek, S.-H., Jang, J., & Kim, S.-Y. (2018). Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *International Orthopaedics*, 42(7), 1545–1549. doi:10.1007/s00264-018-3902-2
49. Berger, C. E., Kröner, A., Kristen, K. H., Minai-Pour, M., Leitha, T., & Engel, A. (2005). Spontaneous osteonecrosis of the knee: biochemical markers of bone turnover and pathohistology. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(8), 716–721. doi:10.1016/j.joca.2005.04.003
50. S Inoue, M Igarashi, S Karube, H Oda. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1987 Jun;61(6):659-66. PMID: 2824635
51. Родионова С.С., Хакимов У. Р. Безопасность долгосрочного использования альфакальцидола при первичных формах системного остеопороза у мужчин. *Клиническая геронтология*. 2016. 5: 26-33.
52. Родионова С.С. с соавт. Способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантатов при эндопротезировании. Патент РФ на изобретение №2176519 от 10.12.01
53. Weinstein R.S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):595-611. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.004
54. Шумский А.А., Тургунбаев Т.Н. «Системная потеря костной ткани у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости». Сборник тезисов. 4

- конференция с международным участием Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Москва 2009г. Стр. 154.
55. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392—426.
DOI:10.14341/probl2017636392-426
 56. Sun W, Li Z.R, Yang Y.R, et al. Experimental study on phasecontrast imaging with synchrotron hard X-ray for repairing osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics*, 2011, 34: 530–534. (47-61 инструментальные)
 57. Matthias Jacobi , Peter Wahl, Samy Bouaicha, Roland P Jakob, Emanuel Gautier. Association between mechanical axis of the leg and osteochondritis dissecans of the knee: radiographic study on 103 knees. *Am J Sport Med*. 2010 Jul;38(7):1425-8 doi: 10.1177/0363546509359070.
 58. Serap Dogan, Afra Yildirim, Ertugrul Mavili, Serkan Senol, Ahmet Candan Durak, Mustafa Ozturk. Early Stage Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: MR Imaging Findings. *Eur J Gen Med* 2012;9(3):187-191
 59. Li JD, Zhao DW, Cui DP, Yang L, Liu BY. Quantitative analysis and comparison of osteonecrosis extent of alcoholic ONFH using magnetic resonance imaging and pathology. *Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi*, 2011, 26: 689–691 (in Chinese).
 60. Саутина О.П., Хазов П.Д. МРТ-диагностика ранних стадий асептического некроза бедренных костей. 2008 УДК 616.718.41-002.4-073.756.8
 61. M.F. Cegarra Navarro, M. Martirnez Fernandez, A. Blanco Barrio y F. Lloret Estan Resonancia magnertica de la osteonecrosis espontarnea de la rodilla: ¿existe un proceso agudo o cronico predisponente? *Radiologia*. 2010;52(3):234–240. DOI: 10.1016/j.rx.2009.12.013
 62. Stephen J. Matzat, Jasper van Tiel, Garry E. Gold, Edwin H. G. Oei. Quantitative MRI techniques of cartilage composition. *Quant Imaging Med Surg*. 2013;3(3):162-174 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2013.06.04
 63. Rina Patela, Matthew Eltgrotha, Richard B. Souzac, Chiyuan A. Zhanga,b, Sharmila Majumdera, Thomas M. Linka, Daria Motamedia, Loaded versus unloaded magnetic resonance imaging (MRI) of the knee: Effect on meniscus extrusion in healthy volunteers and patients with osteoarthritis. *European Journal of Radiology Open* 3 (2016) 100–107 .DOI: 10.1016/j.ejro.2016.05.002
 64. Serap Dogan, Afra Yildirim, Ertugrul Mavili, Serkan Senol, Ahmet Candan Durak, Mustafa Ozturk. Early Stage Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: MR Imaging Findings. *Eur J Gen Med* 2012;9(3):187-191
 65. Huang ZG, Zhang XZ, Wei HY, et al. Application of CT and MRI in volumetric measurement of necrotic lesion in patient with avascular necrosis of the femoral head. *Zhong Hua Fang She Xue Za Zhi*, 2012, 46: 820–824.
 66. Wang M.-Y., Zhang X.-Y., Xu L., Feng Y., Xu Y.-C., Qi L., Zou Y.-F. Detection of bone marrow oedema in knee joints using a dual-energy CT virtual non-calcium technique Department of Radiology. *Clin Radio*. 2019 Oct;74(10):815.e1-815.e7. doi:10.1016/j.crad.2019.06.020.
 67. Stevens K, Tao C, Lee SU, Salem N, Vandevenne J, Cheng C, Neumann G, Valentin-Opran A, Lang P. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:363-368. DOI: 10.2214/ajr.180.2.1800363
 68. McCollough CH, Leng S, Yu L, et al. Dual- and multi-energy CT: principles, technical approaches, and clinical applications. *Radiology* 2015;276(3):637-53. DOI: 10.1148/radiol.2015142631

69. Dietrich Pape I, Romain Seil, Dieter Kohn, Gunther Schneider
Imaging of early stages of osteonecrosis of the knee *Orthop Clin North Am.* 2004 Jul;35(3):293-303, viii. doi: 10.1016/j.ocl.2004.04.001.
70. Ryu KN, Jin W, Park JS. Radiography, MRI, CT, bone scan and PET-CT. In: Koo KH, Mont MA, Jones LC, eds. *Osteonecrosis*. Heidelberg: Springer, 2014; 179–195.
71. Zhiqiang Chi, Shuai Wang, Dewei Zhao, Benjie Wang. Evaluating the Blood Supply of the Femoral Head During Different Stages of Necrosis Using Digital Subtraction Angiography *Orthopedics*. 2019 Mar 1;42(2):e210-e215. doi: 10.3928/01477447-20190118-01.Epub 2019 Jan 31.
72. Yasushi Akamatsu I, Naoto Mitsugi, Takeshi Hayashi, Hideo Kobayashi, Tomoyuki Saito Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee *Acta Orthop*. 2012 Jun;83(3):249-55. doi: 10.3109/17453674.2012.684139.
73. Akira Horikawa, Naohisa Miyakoshi, Yoichi Shimada and Hiroyuki Kodama. Spontaneous Osteonecrosis of the Knee: A Retrospective Analysis by Using MRI and DEXA. *The Open Orthopaedics Journal*, 2016, 10, 532-538
DOI:10.2174/1874325001610010532
74. Ragab Y, Emad Y, Abou-Zeid A. Bone marrow edema syndromes of the hip: MRI features in different hip disorders. *Clin Rheumatol*. 2008. Apr;27(4):475-82. Epub 2007 Sep 28. DOI: 10.1007/s10067-007-0731-x
75. J.Narvaez., et al .Osteonecrosis of the knee: differences among idiopathic and secondary types. *Rheumatology* (2000) 39 (9): 982-989. DOI: 10.1093/rheumatology/39.9.982
76. N. Malizos, Apostolos H. Karantanas, Sokratis E. Varitimidis, Zoe H. Dailiana, Konstantinos Bargiotas, Thomas Maris. Osteonecrosis of the femoral head: Etiology, imaging and treatment *Konstantinos c European Journal of Radiology* 63 (2007) 16–28.DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.03.019
77. Klumpp R, Trevisan C. Aseptic osteonecrosis of the hip in the adult: current evidence on conservative treatment. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2015; 12(Suppl 1):39–42.
78. Pollo, F.E., Otis, J.C., Backus, S.I., Warren, R.F., Wickiewicz, T.L., 2002. Reduction of medial compartment loads with valgus bracing of the osteoarthritic knee. *Am. J. Sports Med.* 30, 414–421.
79. Bergmann, G., Graichen, F., Rohlmann, A., 1993. Hip joint forces during walking and running, measurement patients. *Journal of Biomechanics* 26, 969–990. DOI: 10.1016/0021-9290(93)90058-m
80. Baron R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. 2003:1–8.
81. Eriksen EF et al. Chapter 3. The Cellular Basis of Bone Remodeling. *Bone Histomorphometry* 1994:13–20.
82. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):876–80.<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328349de81>.
83. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 00 (2019) 1-14. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
84. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib

- andnonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):135966.<https://doi.org/10.1185/03007995.2011.581274>
85. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, Chiang JY, Chen CJ, Yip HK, Lee MS. Cardiovascular and Cerebrovascular Events Are Associated With Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res*. 2018 Apr;476(4):865-874. doi: 10.1007/s11999-0000000000000161.
 86. Миронов С.П., Родионова С.С. Шумский А.А.«Фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости». Медицинская технология ФС №2011/250 22.08.2011 ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова 11 стр.
 87. Шумский А.А. Диагностика и фармакологическая терапия ранних стадий асептического некроза головки бедренной кости. Москва. 2015 Авториферат диссертации.
 88. Varenna M., Binelli L., Casari S., et al. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin. Nutr.* 2007. Sep; 86(3):639-44. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.639
 89. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соколов В.А. Марков С.А. Сергеев С.В. Результаты использования препарата Остеогенон у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата Остеопороз и остеопатии. -1999. -№43-46
 90. Heaney R.P. Quantifying human calcium absorption using pharmacokinetic methods. *J Nutr.* 2003. Apr 133. (4):1224-6. DOI: 10.1093/jn/133.4.1224
 91. Buclin T., Jacquet A.F., Burckhardt P. Intestinal absorption of calcium gluconate and oseine-mineral complex: an evaluation by conventional analyses. *Schweiz Med. Wochenschrift*. 1986 Dec 13;116 (50):1780-3. PMID: 3026039
 92. Fernandez-Pareja A, Hernandez-Blanco E, Perez-Maceda J, et al. Prevention of osteoporosis, four year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin. Drug Invest* 2007. 27: 227-232. DOI: 10.2165/00044011-200727040-00001
 93. Castelo-Branco C., et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatit complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause: The Journal of the North American Menopause Society* 2009; 5: 84-991. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a1824e
 94. Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D., et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporosis Int*. 2013 Feb; 24(2):567-80. DOI: 10.1007/s00198-012-2224-2
 95. Michaëlsson K., Melhus H., Warensjo Lemming E., et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013 Feb 12; 346:f228. DOI: 10.1136/bmj.f228.
 96. U Maus 1, J Flechtenmacher 2, K M Peters 3 Conservative treatment of atraumatic femoral head necrosis [Article in German] *Orthopade*. 2018 Sep;47(9):735-744. doi: 10.1007/s00132-018-3616-6.
 97. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):51-108. DOI: 10.4161/derm.24494
 98. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A., et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am. J Clin. Nutr.* 2007. Dec 86 (6):1780-90. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1780
 99. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, et al. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo controlled study. *Calcif Tissue Int* 2004 75:183–8. DOI: 10.1007/s00223-004-0167-0

100. Richy F, Ethgen O, Bruyère O, Reginster JY (2004) Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 15:301–310
101. Manoj Ramachandran, Kate Ward, Richard R. Brown, Craig F. Munns, Christopher T. Cowell, David G. Little. Intravenous Bisphosphonate Therapy for Traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head in Adolescents. *J Bone Joint Surg Am*. 2007. 89:1727-1734. DOI: 10.2106/JBJS.F.00964
102. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two- year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 1572–1578. DOI: 10.1002/art.33498
103. Rolvien, T., Schmidt, T., Butscheidt, S., Amling, M., & Barvencik, F. (2017). Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome. *Injury*, 48(4), 874–879.doi:10.1016/j.injury.2017.02.020
104. Zywiell MG, McGrath MS, Seyler TM, et al. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders. *Orthop Clin North Am*. 2009;40-2:193-211. DOI: 10.1016/j.ocl.2008.10.010
105. Ammar R. Karim, Jeffrey J. Cherian, Julio J. Jauregui, Todd Pierce, and Michael A. Mont. Osteonecrosis of the knee: review. *Ann Transl Med*. 2015 Jan; 3(1): 6. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13
106. Bhadata S., Sridhar S., Muthukrishnan J., Mithal A., Sarma D, et. A.I Predictors of atypical femoral fractures during longterm bisphosphonate therapy: a case series (review of literature). *J.Med. Res*. 2014 Jul. 140(1): 46-54.
107. Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99-102. DOI: 10.1056/NEJM200507073530120
108. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*.. 2013 Aug;28(8):1729-37. doi: 10.1002/jbmr.1893.
109. Dixon W.G., Solomon D.H. Bisphosphonates and esophageal cancer—a pathway through the confusion. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun;7(6):369-72. doi:10.1038/nrrheum.2011.60.
110. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q., et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc*. 2008. 139. 1:32–40. DOI: 10.14219/jada.archive.2008.0017
111. Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J., et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2010 Nov;21(11):1943-51. doi: 10.1007/s00198-009-1134-4. 5.
112. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2009 Aug;80(4):413-5. doi: 10.3109/17453670903139914.
113. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005. 87:2155-2159. DOI: 10.2106/JBJS.D.02959
114. Jureus J, Lindstrand A, Geijer M, Roberts D, Tägil M. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee (SPONK) by a bisphosphonate. *Acta Orthop*. 2012 Oct;83(5):511-4. doi: 10.3109/17453674.2012.729184.
115. Nakamura Y, Suzuki T, Kamimura M, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis. *Tohoku J Exp Med*. 2017 Apr;241(4):319-326. doi: 10.1620/tjem.241.319.

116. Agarwala S, Vijayvargiya M. Single Dose Therapy of Zoledronic Acid for the Treatment of Transient Osteoporosis of Hip. *Ann Rehabil Med*. 2019 Jun;43(3):314-320. doi: 10.5535/arm.2019.43.3.314.
117. Agarwala S, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Apr 24;14(1):112. doi: 10.1186/s13018-019-1152-7.
118. M. Cross, M. Macara , E. Little et al. Efficacy of zoledronate in treating osteonecrosis of femoral head: a randomized controlled trial Abstracts / Osteoarthritis and Cartilage 26 (2018) S60eS474
119. Миронов С.П., Родионова С.С. Шумский А.А. «Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости». Патент на изобретение № 2392942. Приоритет изобретения 20.10.2008 Медицинские диссертации
120. Шумский А.А., Родионова С.С., Каграманова С.В. Особенности прогрессирования асептического некроза головки бедренной кости при двустороннем поражении после эндопротезирования одного из суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н.Приорова* , 2016, №2, стр 35-39
121. Ryuta Arai, Daisuke Takahashi, Masahiro Inoue, Tohru Irie, Tsuyoshi Asano, Takuya Konno, Mohamad Alaa Terkawi, Tomohiro Onodera, Eiji Kondo, and Norimasa Iwasaki. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18: 24. doi: 10.1186/s12891-016-1379-y
122. Meizer R, Radda C, Stolz G, et al. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr*. 2005;117(7-8):278-86. DOI: 10.1007/s00508-005-0326-y
123. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, et al. Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthop Rev (Pavia)* 2016; 8:6150. DOI: 10.4081/or.2016.6150
124. Jäger M, Zilkens C, Bittersohl B, et al. Efficiency of iloprost treatment for osseous malperfusion. *Int Orthop* 2011; 35:761. DOI: 10.1007/s00264-010-0998-4
125. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2005. 435:164-70. DOI: 10.1097/01.blo.0000157539.67567.03
126. Beckmann R., Shaheen H., Kweider N. [et al.]. Enoxaparin Prevents Steroid-Related Avascular Necrosis of the Femoral Head // e Scienti c World Journal. 2014. ID 347813. <http://dx.doi.org/10/1155/2014/347813>.
127. Chotanaphuti T, Thongprasert S, Laorueangthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai* 2013;96:1326-30. PMID: 24350415
128. Henriette Johansen 1, Ole-Christian Walter Rutherford 2, Anne Hege Aamodt 1, David Russell 3, Dan Atar 4, Waleed Ghanima 5 New anticoagulants in combination with antiplatelet agents *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Oct 11;136(18):1543-1546. doi: 10.4045/tidsskr.15.1356
129. Miika T. N et al. Evaluation of Chondral Repair Using Quantitative MRI. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 36:1287–1299 (2012)
130. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34–9. PMID: 3780104
131. Tomoyuki Saito, Ryouhei Takeuchi, Shigeyuki Mitsuhashi, Masaaki Uesugi, Takuji Yoshida, and Tomihisa Koshino. Levels of chondroitin 6-sulfate (C6S), C4S, and hyaluronic acid were measured with high-performance liquid chromatography. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 46, No. 7, July 2002, pp 1813–1819. DOI: 10.1002/art.10367

132. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, Jan S, March L, Edmonds J, Norton R, Woodward M, Day R; LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
133. G Letizia Mauro 1, D Scaturro 1, A Sanfilippo 1, M G Benedetti 2 Intra-articular hyaluronic acid injections for hip osteoarthritis *J Biol Regul Homeost Agents.* Sep-Oct 2018;32(5):1303-1309.
134. Roy D Altman 1, Asheesh Bedi 2, Jon Karlsson 3, Parag Sancheti 4, Emil Schemitsch 5 Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee *Am J Sports Med.* 2016 Aug;44(8):2158-65. doi: 10.1177/0363546515609599
135. Ibrahim V, Dowling H. Platelet-rich plasma as a nonsurgical treatment option for osteonecrosis. *PM R.* 2012 Dec;4(12):1015-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.07.009.
136. Aggarwal, K. Poornalingam, N. Marwaha, M. Prakash GOOD FUNCTIONAL OUTCOME WITH USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN OSTEONECROSIS OF FEMORAL HEAD. Apr 2018. *Orthopaedic Proceedings* Vol. 100-B, No. SUPP_5
137. Andrew J Kompel 1, Frank W Roemer 1, Akira M Murakami 1, Luis E Diaz 1, Michel D Crema 1, Ali Guermazi 1 Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? *Radiology.* 2019 Dec;293(3):656-663. doi: 10.1148/radiol.2019190341.Epub 2019 Oct 15.
138. Trancik T, Lunceford E, Strum D. The effect of electrical stimulation on osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1990. 256:120-4. PMID: 2364600
139. Bassett CA, Schink-Ascani M, Lewis SM. Effects of pulsed electromagnetic fields on Steinberg ratings of femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989. 246:172-85. PMID: 2670386
140. Rajpura A, Wright AC, Board TN. Medical management of osteonecrosis of the hip: A review. *Hip Int* 2011;21:385-92. DOI: 10.5301/HIP.2011.8538
141. Levin D, Norman D, Zinman C, Rubinstein L, Sabo E, Misselevich I, Reis D, Boss JH. Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process. *Exp Mol Pathol.* 1999. 67:99-108. DOI: 10.1006/exmp.1999.2273
142. Reis ND, Schwartz O, Militianu D, Romon Y, Levin D, Norman D, Melamed Y, Shupak A, Goldsher D, Zinman C. Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2003. 85:371-5. DOI: 10.1302/0301-620x.85b3.13237
143. Cristiano Sconza 1, Stefano Respizzi 1, Lorenzo Virelli 1, Filippo Vandenbulcke 2, Francesco Iacono 3, Elizaveta Kon 4, Berardo Di Matteo 3 Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2020 Jan;36(1):277-286. doi: 10.1016/j.arthro.2019.05.043.Epub 2019 Oct 31.
144. Iliakis E, Bonetti M, Iliakis A, Osteonecrosis of the Femoral Head : Could oxygen- ozone therapy became a treatment option? *ournal of Ozone Therapy, Vol.1, No.1, 2015: 1-7*
145. Siemsen CH. Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen. In: Beck EG, Viebahn-Haßler R, eds. *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie*, Landsberg: Ecomed, 1995: V-9.2 1 / V-9.2 14.
146. Swapn KM, Rajesh P, Pallab D, Partha PD, Asim KP, Jayanta R, Halder N and Rathindra NH: Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil* 22: 65-69, 2011.

147. Borrelli E, Alexandre A, Iliakis E, Alexandre A and Bocci V: Disk herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: The therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis* 4: 161, 2015. (DOI: 10.4172/2167-7921.1000161).
148. Fernandez-Cuadros ME, Perez-Moro OS and Mirón-Canelo JA: Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? *Diversity Equal Health Care* 13: 232-239, 2016.
149. Wink DA, Grisham MB, Mitchell JB, Ford PC. Direct and indirect effects of nitric oxide in chemical reactions relevant to biology. *Methods Enzymol* 1996; 268: 12 /31. (doi.org/10.1016/S0076-6879(96)68006-9).
150. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Release of factors from human endothelial cells. *Mediat Inflamm* 2000; 9: 271 /276. (doi 10.1080/09629350020027573).
151. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практическая пульмонология*. 2014. № 3, 35-41
152. Invernizzi M, Stagno D, Carda S, Grana E, Picelli A, Smania N, Cisari C and Baricich A: Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil* 5: 385, 2017. DOI: 10.4172/2329-9096.1000385
153. Giombini A, Menotti F, Di Cesare A et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016 Apr-Jun;30(2):621-5. PMID: 27358159
154. Chen JM, Hsu SL, Wong T, Chou WY, Wang CJ, Wang FS. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009. Jun;129(6):837-41. DOI: 10.1007/s00402-008-0812-6
155. Kong FR, Liang YJ, Qin SG, Li JJ, Li XL. Clinical application of extracorporeal shock wave to repair and reconstruct osseous tissue framework in the treatment of avascular necrosis of the femoral head (ANFH). *Zhongguo Gu Shang*. 2010. Jan;23(1):12-5. PMID: 20191955
156. Fuqiang Gao, Wei Sun, Zirong Li, Wanshou Guo, Weiguo Wang, Liming Cheng, Debo Yue, Nianfei Zhang and Amanda Savarin Gao et al. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of primary bone marrow edema syndrome of the knee: a prospective randomised controlled study. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2015) 16:379 Page 2 of 8.DOI: 10.1186/s12891-015-0837-2
157. Ахтямов И.Ф., Анисимов О.Г., Будяк Ю.В., Коваленко А.Н., Короткова А.С. Новый способ лечения ранних форм асептического некроза головки бедренной кости (предварительное сообщение). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2011. № 1. С. 33-37.
158. Lynne D. Neumayr et al. Physical Therapy Alone Compared with Core Decompression and Physical Therapy for Femoral Head Osteonecrosis in Sickle Cell Disease Results of a Multicenter Study at a Mean of Three Years After Treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2006.88:2573-2582. DOI: 10.2106/JBJS.E.01454
159. Rajagopal M, Balch Samora J, Ellis TJ. Efficacy of core decompression as treatment for osteonecrosis of the hip: a systematic review. *Hip Int*, 2012, 22: 489–493. DOI: 10.5301/HIP.2012.9748
160. Marker David R., Seyler Thorsten M., Ulrich Slif D., Siddharth Srivastava BA, Mont Michael A. Do Modern Techniques Improve Core Decompression Outcomes for Hip Osteonecrosis? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. DOI: 10.1007/s11999-008-0184-9
161. Kun-chi Hua, Xiong-gang Yang, Jiang-tao Feng, Feng Wang, Li Yang, Hao Zhang, and Yong-cheng Hu. The efficacy and safety of core decompression for the

- treatment of femoral head necrosis: a systematic review and meta-analysis *J Orthop Surg Res.* 2019; 14: 306. doi: 10.1186/s13018-019-1359-7
162. Rui Li, Qiu-Xia Lin, Xue-Zhen Liang, Guang-Bo Liu, He Tang, Yu Wang, Shi-Bi Lu, and Jiang Peng. Stem cell therapy for treating osteonecrosis of the femoral head: From clinical applications to related basic research *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 291. doi: 10.1186/s13287-018-1018-7
 163. Persiani P, De CC, Graci J, Noia G, Gurzi M, Villani C. Stage-related results in treatment of hip osteonecrosis with core-decompression and autologous mesenchymal stem cells. *Acta Orthop Belg.* 2015, 81: 406–412. PMID: 26435234
 164. Zhao D, Cui D, Wang B, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone.* 2012, 50: 325–330. DOI: 10.1016/j.bone.2011.11.002
 165. Giorgio Maria Calori 1, Emilio Mazza 1, Alessandra Colombo 1, Simone Mazzola 1, Massimiliano Colombo 1 Core decompression and biotechnologies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head *EFORT Open Rev.* 2017 Mar 13;2(2):41-50. doi: 10.1302/2058-5241.2.150006.
 166. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 405:14–23. DOI: 10.1097/00003086-200212000-00003
 167. Hamanishi M, Yasunaga Y, Yamasaki T, Mori R, Shoji T, Ochi M. The clinical and radiographic results of intertrochanteric curved varus osteotomy for idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014, 134: 305–310. DOI: 10.1007/s00402-013-1919-y
 168. Ito H, Tanino H, Yamanaka Y, et al. Long-term results of conventional varus half-wedge proximal femoral osteotomy for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br.* 2012, 94: 308–314. DOI: 10.1302/0301-620X.94B3.27814
 169. Zhao G., Yamamoto T., Ikemura S., Motomura G., Mawatari T., Nakashima Y., Iwamoto Y. Radiological outcome analysis of transtrochanteric curved varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 12.4 years. *Journal of Bone and Joint Surgery – British.* 2010 . Volume. Vol 92-B, Issue 6, 781-786.
 170. Sugioaka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis: follow-up statistics. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 Sep;(169):115-26. PMID: 7105566
 171. Ha Yong-Chan, Kim Hee Joong, Kim Shin-Yoon , Kim Ki-Choul , Lee Young-Kyun, Koo Kyung-Hoi. Effects of Age and Body Mass Index on the Results of Transtrochanteric Rotational Osteotomy for Femoral Head Osteonecrosis. *J Bone Joint Stag [Am].* 2010. 92:314-321. DOI: 10.2106/JBJS.H.01020
 172. Xue F, Zhang CQ, Chai LZ, Chen SB, Ding L. Free vascularized fibular grafting for osteonecrosis of femoral head: a systemic review. *Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi.* 2014, 29: 322–324 (in Chinese).
 173. Syed Ahmed Ali 1, Jonathan M Christy, Michael J Griesser, Hisham Awan, Xueliang Pan, Thomas J Ellis Treatment of avascular necrosis of the femoral head utilising free vascularised fibular graft: a systematic review. *Hip Int.* Jan-Feb 2014;24(1):5-13. doi: 10.5301/hipint.5000076.
 174. Marciniak D, Furey C, Shaffer JW. Osteonecrosis of the femoral head. A study of 101 hips treated with vascularized fibular grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2005. 87:742-7. DOI: 10.2106/JBJS.D.02004
 175. Гришин И.Г. Несвободная костная пластика в лечении асептических некрозов бедренной кости / И.Г. Гришин, М.Г. Диваков, В.Г. Голубев // Ортопедия, травматология. 1986. - № 11. - С. 34-37.
 176. Baksi DP. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by drilling and muscle-pedicle bone grafting. *J Bone Joint Surg Br.* 1991. 73:241-5. PMID: 2005147

177. Liu B, Wei S, Yue D, Guo W. Combined tantalum implant with bone grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Invest Surg*, 2013, 26: 158–162. DOI: 10.3109/08941939.2012.718409
178. Kim YH, Oh SH, Kim JS, Koo KH. Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 2003. 85:675-81. DOI: 10.2106/00004623-200304000-00014
179. Del Piccolo N, Carubbi C, Mazzotta A, Sabbioni G, Filanti M, Stagni C, Dallari D. Return to sports activity with short stems or standard stems in total hip arthroplasty in patients less than 50 years old. *Hip Int*. 2016 May 14;26 Suppl 1:48-51. doi:10.5301/hipint.5000404.
180. Benoît J. Bessette, François Fassier, Michael Tanzer, and Caleb E. Brooks Total hip arthroplasty in patients younger than 21 years: a minimum 10-year follow-up *Can J Surg*. 2003 Aug; 46(4): 257–262. PMID: 12930101 PMCID: PMC3211645
181. Cuckler JM, Moore KD, Estrada L. Outcome of hemiresurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2004. 429:146-50. DOI: 10.1097/01.blo.0000150121.88033.50
182. Hungerford MW, Mont MA, Scott R, Fiore C, Hungerford DS, Krackow KA. Surface replacement hemiarthroplasty for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1998. 80:1656-64. DOI: 10.2106/00004623-199811000-00013
183. Siraj A. Sayeed , Aaron J. Johnson , D. Alex Stroh BS, Thomas P. Gross , Michael A. Mont. Hip Resurfacing in Patients Who Have Osteonecrosis and are 25 Years or Under. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 469(6):1582-8 · October 2010.
184. Bose V.C., Baruah B.D. Resurfacing arthroplasty of the hip for avascular necrosis of the femoral head. A minimum follow-up of four years. *Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume*. Vol 92-B, Issue 7, 922-928. DOI: 10.1302/0301-620X.92B7.23639
185. Forst J, Forst R, Heller KD, Adam G. Spontaneous osteonecrosis of the femoral condyle: causal treatment by early core decompression. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998;117:18–22. DOI: 10.1007/bf00703433
186. Duany, N. G., Zywiell, M. G., McGrath, M. S., Siddiqui, J. A., Jones, L. C., Bonutti, P. M., & Mont, M. A. (2009). Joint-preserving surgical treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(1), 11–16. doi:10.1007/s00402-009-0872-2
187. Gildasio Daltro, Bruno Adelmo Franco, Thiago Batista Faleiro, Davi Araujo Veiga Rosário, Paula Braga Daltro, Roberto Meyer, and Vitor Fortuna. Use of autologous bone marrow stem cell implantation for osteonecrosis of the knee in sickle cell disease: a preliminary report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19: 158. doi: 10.1186/s12891-018-2067-x.
188. Lychagin A, Lipina M., Garkavi A et al. Intraosseous injections of platelet rich plasma for knee bone marrow lesions treatment: one year follow-up. *Int Orthop* 2020 Apr 4. doi: 10.1007/s00264-020-04546-5.
189. I Jin Son, MD, Min Kyu Kim, MD, Jae Young Kim, MD, and Jin Goo Kim, MD. Osteonecrosis of the Knee after Arthroscopic Partial Meniscectomy. *Knee Surg Relat Res*. 2013 Sep; 25(3): 150–154. doi: 10.5792/ksrr.2013.25.3.150.
190. Торгашин А.Н. Родионова С.С. Постартроскопический остеонекроз мышечков бедренной и большеберцовой костей. *Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова* 2018.-N 3.-С.113-118.
191. Marx et al. Post-arthroscopic osteonecrosis of the medial tibial plateau: a case series *Journal of Medical Case Reports*. 2016 Oct 19;10(1):291. doi: 10.1186/s13256-016-1063-8.

192. Johnson TC, Evans JA, Gilley JA, DeLee JC. Osteonecrosis of the knee after arthroscopic surgery for meniscal tears and chondral lesions. *Arthroscopy*. 2000;16:254–61. DOI: 10.1016/s0749-8063(00)90049-5
193. Francesco Di Caprio, Renato Meringolo, Maria Adiletta Navarra, Massimiliano Mosca, and Lorenzo Ponziani. Postarthroscopy Osteonecrosis of the Knee: Current Concepts *Joints*. 2017 Dec; 5(4): 229–236. . doi: 10.1055/s-0037-1608666
194. Koshino T. The treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by high tibial osteotomy with and without bone-grafting or drilling of the lesion. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64:47–58. PMID: 7033231
195. Wang CJ. Treatment of focal articular cartilage lesions of the knee with autogenous osteochondral grafts: a 2- to 4-year follow-up study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122:169-72. DOI: 10.1007/s004020100343
196. Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Гордиенко Д.И., Шпак М.А., Лысов Д.А. Хирургическое лечение локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов коленного сустава. *Московский хирургический журнал* 2017,120-122.
197. Лазишвили Г.Д. Хирургическое лечение локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мыщелков бедренной кости. *Московский хирургический журнал* 2014, №1, стр 51-56.
198. Ma T, Tu Y, Xue H, Wen T, Mei J. Unicompartmental knee arthroplasty for spontaneous osteonecrosis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017 Jan;25(1):2309499017690328. Doi: 10.1177/2309499017690328.
199. Jauregui JJ, Blum CL, Sardesai N, Bennett C. Unicompartmental knee arthroplasty for spontaneous osteonecrosis of the knee: A meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018 May-Aug;26(2):2309499018770925. Doi: 10.1177/2309499018770925.
200. Thomas G Myers, Quanjun Cui, Michael Kuskowski, William M Mihalko, Khaled J Saleh Outcomes of total and unicompartmental knee arthroplasty for secondary and spontaneous osteonecrosis of the knee *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Nov;88 Suppl 3:76-82. doi: 10.2106/JBJS.F.00568.
201. Assem A Sultan 1, Michael A Mont 2 Core Decompression and Bone Grafting for Osteonecrosis of the Talus: A Critical Analysis of the Current Evidence *Foot Ankle Clin*. 2019 Mar;24(1):107-112. doi: 10.1016/j.fcl.2018.11.005.
202. Issa K, Naziri Q, Kapadia BH, Lamm BM, Jones LC, Mont MA. Clinical characteristics of early-stage osteonecrosis of the ankle and treatment outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 May 7; 96(9):73. DOI: 10.2106/JBJS.M.00888
203. Philippe Hernigou 1, Arnaud Dubory 2, Charles Henri Flouzat Lachaniette 2, Issam Khaled 2, Nathalie Chevallier 2, Helene Rouard 2 Stem cell therapy in early post-traumatic talus osteonecrosis *Int Orthop*. 2018 Dec;42(12):2949-2956. doi: 10.1007/s00264-017-3716-7.
204. Nunley JA, Hamid KS. Vascularized Pedicle Bone-Grafting from the Cuboid for Talar Osteonecrosis: Results of a Novel Salvage Procedure. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 May 17; 99(10):848-854. DOI: 10.2106/JBJS.16.00841
205. Taniguchi A, Takakura Y, Tanaka Y, Kurokawa H, Tomiwa K, Matsuda T, Kumai T, Sugimoto KJ. An Alumina Ceramic Total Talar Prosthesis for Osteonecrosis of the Talus. *Bone Joint Surg Am*. 2015 Aug 19; 97(16):1348-53. DOI: 10.2106/JBJS.N.01272
206. Youichi Yasui, Charles P Hannon, Dexter Seow, John G Kennedy. Ankle arthrodesis: A systematic approach and review of the literature. *World J Orthop*. 2016 Nov 18; 7(11): 700–708. Published online 2016 Nov 18. doi: 10.5312/wjo.v7.i11.700.

207. Mandeep S Dhillon, Balvinder Rana, Inayat Panda, Sandeep Patel, Prasoon Kumar. Management Options in Avascular Necrosis of Talus. *Indian J Orthop*. 2018 May-Jun; 52(3): 284–296. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_608_17. PMID: PMC5961266.
208. Cort D. Lawton, Bennet A. Butler, Robert G. Dekker, II, Adam Prescott, Anish R. Kadakia J. Total ankle arthroplasty versus ankle arthrodesis—a comparison of outcomes over the last decade. *Orthop Surg Res*. 2017; 12: 76. Published online 2017 May 18. doi: 10.1186/s13018-017-0576-1.
209. Braito M, Dammerer D, Kaufmann G, Fischler S, Carollo J, Reinthaler A, Huber D, Biedermann R. Are our expectations bigger than the results we achieve? A comparative study analysing potential advantages of ankle arthroplasty over arthrodesis. *Int Orthop*. 2014;38:1647–53. doi: 10.1007/s00264-014-2428-5.
210. Kim HK, Aruwajoye O, Stetler J, Stall A (2012) Effects of non-weight-bearing on the immature femoral head following ischemic osteonecrosis: An experimental investigation in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am* 94: 2228-2237. DOI: 10.2106/JBJS.L.00300
211. Kisner C, Colby LA. Бедро In: Kisner C, Colby LA, ред. Лечебные упражнения: основы и методы , 5 изд. Филадельфия: FA Davis Company, 2007; 643–687.
212. Jun-Il Yoo, Yong-Chan Ha, Jae-young Lim et al Early Rehabilitation in Elderly after Arthroplasty versus Internal Fixation for Unstable Intertrochanteric Fractures of Femur: Systematic Review and Meta-Analysis *J Korean Med Sci*. 2017 May; 32(5): 858–867 . doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.858.
213. Meyer DM, Tichy JA (2003) 3-D model of a total hip replacement in vivo providing hydrodynamic pressure and lm thickness for walking and bicycling. *J Biomech Eng* 125: 777-784. DOI: 10.1115/1.1631585
214. Heller MO, Bergmann G, Deuretzbacher G, Dürselen L, Pohl M, et al. (2001) Musculo-skeletal loading conditions at the hip during walking and stair climbing. *J Biomech* 34: 883-893. DOI: 10.1016/s0021-9290(01)00039-2
215. Fritton SP, Weinbaum S (2009) Fluid and solute transport in bone: Flow- induced mechanotransduction. *Annu Rev Fluid Mech* 41: 347-374. DOI: 10.1146/annurev.fluid.010908.165136
216. Patel, S., Dhillon, M., Rana, B., Panda, I., & Kumar, P. (2018). Management options in avascular necrosis of talus. *Indian Journal of Orthopaedics*, 52(3), 284. doi:10.4103/ortho.ijortho_608_17
217. Adelaar, R. S., & Madrian, J. R. (2004). Avascular necrosis of the talus. *Orthopedic Clinics of North America*, 35(3), 383–395. doi:10.1016/j.ocl.2004.02.010
218. Roth at all. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis *Arch Orthop Trauma Surg* 2015. DOI 10.1007/s00402-015-2375-7.
219. De-wei Zhao Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults *Orthopaedic Surgery* 2017;9:3–12 • DOI: 10.1111/os.12302

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководитель:

Загородний Н.В., профессор, членкор. РАН, Москва, член АТОР

Мионов С.П., профессор, академик РАН, Москва, член АТОР

Исполнительные редактора:

Родионова С.С. д.м.н., профессор, Москва, член АТОР, МАОСТ.

Торгашин А.Н. к.м.н. Москва, член АТОР, МАОСТ.

Эксперты разработчики:

Родионова С.С. д.м.н. Москва, член АТОР, МАОСТ.

Торгашин А.Н. к.м.н. Москва, член АТОР, МАОСТ.

Ахтямов И.Ф. д.м.н. Казань, член АТОР, МАОСТ.

Коваленко А.Н. к.м.н., член АТОР

Мурсалов Т.К. Москва, член АТОР

Торгашина А.В. к.м.н. Москва член АРР

Шумский А.А. к.м.н. Москва, член АТОР

Макаров М.А. к.м.н. Москва, член АРО

Маланин Д.А. д.м.н. Волгоград, член АТОР

Морозов А.К. д.м.н. Москва, член АТОР

Рабочая группа экспертов, принявшая участие в обсуждении и коррекции проекта клинических рекомендаций:

Еськин Н.А. д.м.н., профессор Москва, член АТОР

Копенкин С.С. к.м.н. Москва, член АТОР

Смитиенко И.О. к.м.н. Москва, член АРР

Очкуренко А.А. д.м.н., профессор. Москва, член АТОР

Сергеев С. В. д.м.н., профессор. Москва, член АТОР

Обсуждение проекта проводилось коллективами, посетившими Евразийский ортопедический форум (Москва, 28-29 июня 2019), III Международный конгресс ревмоортопедов (Москва, 20-21 сентября 2019), Всероссийскую научно-практическую конференцию Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата (Казань, 20-21 ноября 2019).

Конфликт интересов: авторы, эксперты и рецензенты не имели конфликта интересов при разработке данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с асептическим некрозом костей составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 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.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-ортопеды-травматологи;
2. Врачи-ревматологи;
3. Врачи-рентгенологи
4. Врачи-терапевты;
5. Врачи общей практики;
6. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и лечением остеонекроза.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей пациентов и их пожеланий. Настоящие рекомендации учитывают накопленный Российский и международный опыт ведения пациентов с асептическим некрозом костей и базируются на Европейских и Китайских клинических рекомендациях по диагностике и лечению остеонекроза [218,219]

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами. Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения регистрировались в рекомендациях. Проект клинических рекомендаций был представлен на обсуждение широкому кругу специалистов

Таким образом, проект клинических рекомендаций обсуждался среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области травматологии и ортопедии и практических врачей, занимающихся проблемами остеонекроза. Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library.

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 и хирургического лечения асептического некроза, фармакотерапии метаболических нарушений в костной ткани, как обязательной составляющей лечения, реабилитации и профилактики остеонекроза указывался уровень убедительности доказательств, целесообразности их применения с учетом унифицированной шкалы оценки качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий GRADE (используется по рекомендации МЗ РФ при сотрудничестве с Американским Колледжем врачей American College of Physicians: уровень доказательств (A-D), сила рекомендаций (1-4).

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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Описание методов, используемых для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств изучалась методология исследования. Результат влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияло на силу вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типа исследования и применяемых критериев, используемых для стандартизации оценки публикации

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, используемые для формулировки рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points- GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

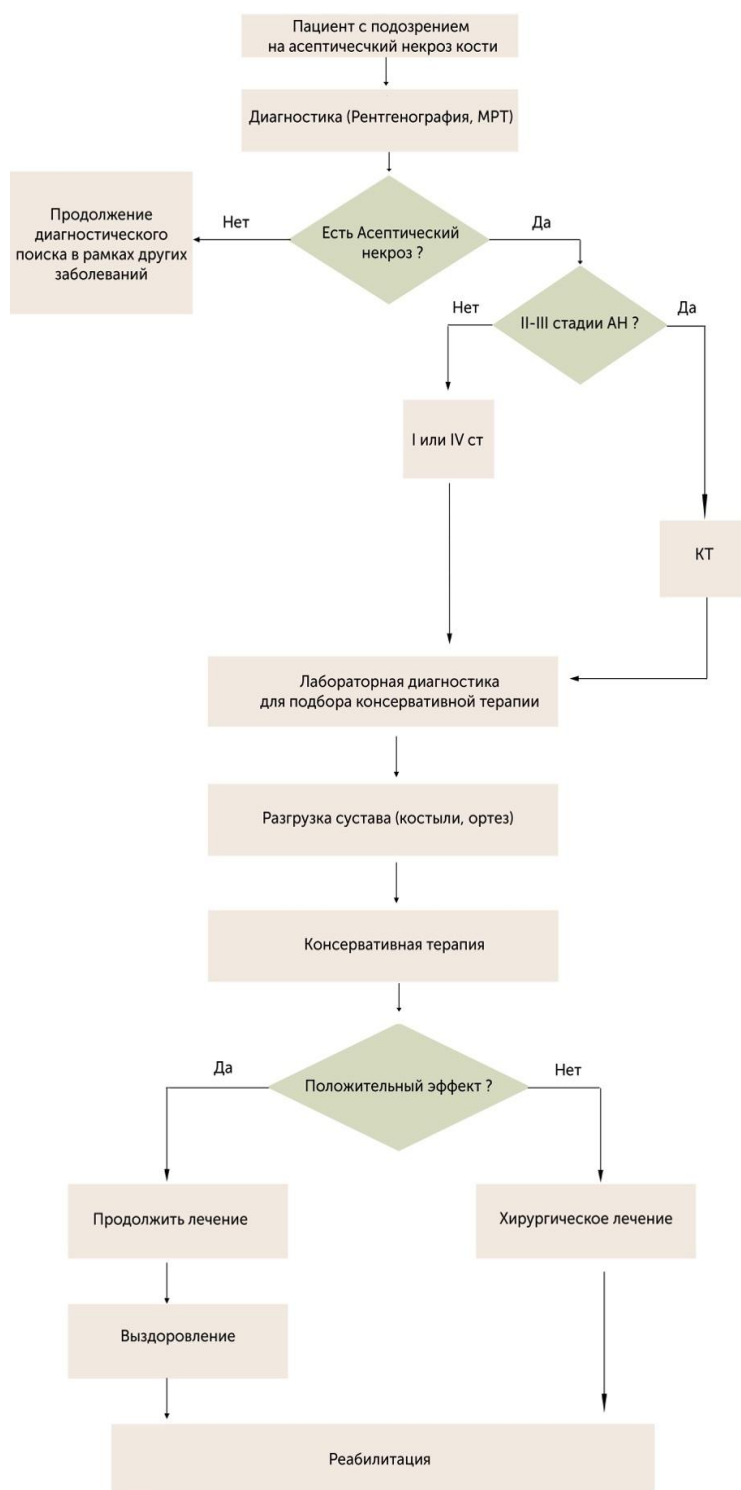
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «травматология и ортопедия» утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012года № 901н.
2. Приказ об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи от 10 мая 2017 г. N 203н.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое асептический некроз кости (остеонекроз)?

Асептический некроз (остеонекроза) — это тяжелое полиэтиологическое заболевание, связанное с гибелью костных клеток и разрушением костной ткани, чаще в субхондральной зоне (близкой к суставу), быстро приводящее к развитию артроза/артрита пораженного сустава.

Выделяют первичный (спонтанный, идиопатический) остеонекроз, причина которого часто не известна, и вторичный, развивающийся на фоне приема глюкокортикоидов, злоупотребления алкоголем, лучевой или химиотерапии, аутоиммунных заболеваний, различных коагулопатий.

Наиболее частой локализацией заболевания является головка бедренной кости (тазобедренный сустав) или мыщелки бедренной и большеберцовой кости (коленный сустав). Так же могут поражаться таранная кость, головка плечевой кости и т. д.

Выделяют два основных механизма развития остеонекроза:

- Локальное нарушение кровоснабжения в результате травмы или тромбоза мелких сосудов ведет к гибели костных клеток, усилению резорбции (разрушения) костной ткани и развитию артроза/артрита пораженного сустава. Этот механизм наиболее характерен для вторичного остеонекроза.
- При первичном остеонекрозе (когда причина неизвестна) пусковым механизмом чаще является нарушение метаболизма костной ткани, с преобладанием разрушения над костеобразованием, что приводит к микропереломам костных балок с последующим нарушением венозного оттока, увеличению внутрикостного давления, усилению гипоксии, гибели костных клеток и коллапсу субхондральной кости.

Как видно, в обоих случаях происходит разрушение костной ткани с последующим развитием артроза/артрита. Своевременная диагностика и фармакотерапия с учетом нарушений метаболизма костной ткани позволяет остановить развитие заболевания и сохранить функцию сустава.

Остеонекроз головки бедренной кости выявляется чаще в возрасте 33-45 лет, соотношение мужчин и женщин 3:1. Как правило, не имеется предшествующей травмы сустава. Одной из распространенных причин может быть злоупотребление алкоголем. Так же в группу риска попадают лица имеющие системные заболевания, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, серповидно-клеточная анемия, лица, принимающие глюкокортикостероиды, получающие лучевую или химиотерапию. Однако у около 40% пациентов причина развития остеонекроза остается неизвестной.

Остеонекроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости больше характерен для женщин возрастом старше 50 лет. Возникает как правило без травмы, однако за несколько дней перед началом заболевания многие пациенты отмечают повышенную нагрузку. Одним из факторов риска остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей является общая потеря минеральной плотности костной ткани и наличие системного остеопороза.

Остеонекроз таранной кости у большинства пациентов развивается после перенесенной травмы голеностопного сустава. Часто если после травмы не проводилось должной фиксации голеностопного сустава.

Как заподозрить остеонекроз?

Ранняя диагностика заболевания увеличивает шансы на успех консервативной терапии.

Ранними стадиями считаются поражения до возникновения коллапса (разрушение) субхондральной кости (кости около сустава) и деформации суставной поверхности.

Болевой синдром в суставе может возникнуть без видимой причины, иногда после повышенной нагрузки за несколько дней до болевого синдрома.

Если на фоне приема НПВС болевой синдром не проходит в течение 5-7 дней необходимо дообследование.

Если изменения на рентгенограмме не соответствуют выраженности болевого синдрома требуется дообследование.

Если пациент регулярно принимает глюкокортикоиды или имеет системное заболевание и возникла боль в области сустава, требуется исключение асептического некроза.

Методы диагностики

Рентгенологическая диагностика является наиболее доступной, но имеет существенный недостаток в диагностике остеонекроза – изменения костной ткани на рентгенограмме проявляются только при 2 стадии заболевания. Но рентгенография позволяет выявить грубые изменения костей, провести дифференциальный диагноз с рядом других заболеваний, которые тоже могут протекать бессимптомно.

Магнитно-резонансная томография является основным методом выявления ранних стадий асептического некроза костей. Позволяет диагностировать заболевание на самых ранних стадиях, проявляющихся отеком костной ткани.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия – исследование, позволяющее по содержанию минералов (главным образом кальция) в костной ткани измерить количество кости, оценить общую потерю костной ткани.

Особенности терапии остеонекроза

Тактику лечения остеонекроза определяет врач травматолог-ортопед индивидуально в зависимости от локализации и стадии заболевания. В любом случае различают следующие виды терапии: консервативная (без хирургического вмешательства, но с иммобилизацией поврежденной конечности) и хирургическое (например, остеоперфорацию или остеотомию), и фармакологическая (назначение препаратов для лечения остеонекроза). Лечение асептического некроза всегда комбинированное: хирургическое или консервативное, включая фармакотерапию остеонекроза.

При асептическом некрозе головки бедренной кости

По показаниям (их определяет врач-травматолог) проводится:

- консервативное лечение;

- Ходьба на костылях не менее трех месяцев

- хирургическое лечение – проводится остеоперфорация (туннелизация) очага остеонекроза, либо по показаниям, проводят другие виды операций, в том числе эндопротезирование.

ВНИМАНИЕ.

После операции на бедренной кости необходимо избегать сгибания в тазобедренном суставе более 90 градусов.

Нельзя поднимать колено выше, чем тазобедренный сустав (даже когда вы сидите), скрещивать ноги, чрезмерно разводить их в стороны, избегать падений.

В большинстве случаев после операции эндопротезирования тазобедренного сустава первые два месяца рекомендована ходьба на костылях с умеренной нагрузкой на

оперированную конечность, далее до шести месяцев - ходьба с тростью в противоположной руке.

Восстановление после операции зависит не только от того, как вы будете выполнять рекомендации врача, но и от вашего общего состояния здоровья. Лечебная физкультура улучшает кровообращение, способствует восстановлению функций суставов, предупреждает появление контрактур.

Общие рекомендации по лекарственному лечению остеонекроза

Любая медикаментозная терапия должна назначаться и контролироваться врачом, т.к. необходим подбор оптимальной, наиболее эффективной и безопасной схемы, подбор доз и режима приема. Бесконтрольный прием препаратов может, с одной стороны, вызвать тяжелые осложнения, а с другой — быть абсолютно неэффективным.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, опросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Название на русском языке: Классификация ARCO

Оригинальное название (если есть): Classification ARCO (Association Research Circulation Osseus)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

www.arco-intl.org

Тип (подчеркнуть):

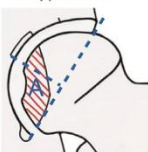
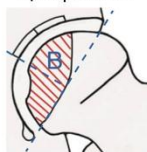
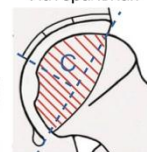
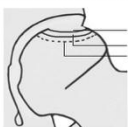
- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: оценка стадии и объема поражения

Оценочный инструмент, содержание: Рентгенография, МРТ, КТ

Ключ(интерпретация):

ARCO Международная классификация остеонекроза

Стадия	0	1	2	Ранняя 3	Поздняя 3	4
Изменения	Все исследования в норме	На рентгене и КТ - норма. Изменения только на МРТ и сцинтиграфии	НЕТ КОЛЛАПСА НЕТ СИМПТОМА ПОЛУМЕСЯЦА. На рентгене: склероз, очаговый остеопороз	НЕТ КОЛЛАПСА, СИМПТОМ ПОЛУМЕСЯЦА. На рентгене: уплотнение субхондр. кости	КОЛЛАПС СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ На рентгене: уплотнение суст.поверхности	ОСТЕОАРТРИТ, сужение суставной щели, разрушение суставных поверхностей.
Методы диагностики	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия	МРТ, сцинтиграфия. Количественная оценка повреждения только по МРТ	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия. 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
Локализация	Нет	<div>Медиальная</div> 	<div>Центральная</div> 	<div>Латеральная</div> 	Нет	
Объем поражения	Нет	<div>% ЗОНЫ ОСТЕОНЕКРОЗА</div> <div>Миним. А < 15%</div> <div>Среднее В > 15% - 30%</div> <div>Выражен. С > 30%</div>	<div>РАЗМЕР (ДЛИННА) ПОЛУМЕСЯЦА</div> <div>А < 15%</div> <div>В > 15% - 30%</div> <div>С > 30%</div>	<div>% КОЛЛАПСА СУСТАВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ И РАЗМЕР ИМПРЕССИИ ГОЛОВКИ БЕДРА</div>  <div>А: <15%/<2 mm</div> <div>В: 15%-30%/2-4 mm</div> <div>С: >30%/>4 mm</div>	Нет	