

# Аваскулярный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы

В.Е. Бялик<sup>1</sup>, М.А. Макаров<sup>1</sup>, Е.И. Бялик<sup>1,2</sup>, С.А. Макаров<sup>1</sup>, А.Е. Каратеев<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>1</sup>,  
А.А. Черникова<sup>1</sup>, Д.В. Капитонов<sup>1</sup>, А.И. Горелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:** Бялик Валерий Евгеньевич,  
**DoctorBjalik@yandex.ru**  
**Contacts:** Valerii Bialik,  
**DoctorBjalik@yandex.ru**

Поступила 08.12.2022  
Принята 21.02.2023

Аваскулярный некроз (АН) костной ткани является распространенной патологией, которой страдают люди любого возраста, чаще молодые и трудоспособные. Заболевание приводит к быстрому разрушению субхондральной кости и коллапсу с последующим развитием вторичного остеоартрита (ОА) пораженного сустава. **Целью** данной обзорной статьи является представление накопленных знаний о распространенности АН, наиболее частых его локализациях, факторах риска и патогенезе заболевания. Поскольку в большинстве мировых источников литературы представлены знания об отдельных звеньях патогенеза АН, в этой статье выполнен анализ всех известных путей развития заболевания – от начала ишемии до коллапса и развития вторичного ОА, и патогенез представлен в хронологическом порядке. По результатам статьи предложено определение термина АН и выделены стадии развития заболевания, наиболее перспективные для консервативных методов лечения.

**Ключевые слова:** аваскулярный некроз, остеонекроз, факторы риска, глюкокортикоиды, алкоголь, ревматические заболевания, гиперхолестеринемия, патогенез, острая ишемия, коллапс

**Для цитирования:** Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Черникова АА, Капитонов ДВ, Горелова АИ. Аваскулярный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):220–235.

## AVASCULAR NECROSIS OF BONE TISSUE: DEFINITION, EPIDEMIOLOGY, TYPES, RISK FACTORS, PATHOGENESIS OF THE DISEASE. ANALYTICAL REVIEW OF THE LITERATURE

Valerii E. Bialik<sup>1</sup>, Maxim A. Makarov<sup>1</sup>, Evgeny I. Byalik<sup>1,2</sup>, Sergey A. Makarov<sup>1</sup>, Andrey E. Karateev<sup>1</sup>,  
Vadim A. Nesterenko<sup>1</sup>, Anastasia A. Chernikova<sup>1</sup>, Daniil V. Kapitonov<sup>1</sup>, Anastasia I. Gorelova<sup>1</sup>

Avascular necrosis (AN) of bone tissue is a common pathology that affects people of any age, more often young and able-bodied. The disease leads to rapid destruction of the subchondral bone and collapse, followed by the development of secondary osteoarthritis (OA) of the affected joint.

**The purpose** of this review article is to present the accumulated knowledge about the prevalence of AN, the most commonly affected joints, risk factors and pathogenesis of the disease. Since most of the world's literature sources present knowledge about the individual parts and facts that make up the pathogenesis of AN, this article analyzes all known paths of the development of the disease from the onset of ischemia to collapse and the development of secondary OA and the pathogenesis is presented in chronological order. Based on the results of the article, a definition of the term AN was proposed, and the stages of the disease within the pathogenesis, the most promising for conservative methods of treatment, were identified.

**Key words:** avascular necrosis, osteonecrosis, risk factors, glucocorticoids, alcohol, rheumatic diseases, hypercholesterolemia, pathogenesis, acute ischemia, collapse

**For citation:** Bialik VE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Karateev AE, Nesterenko VA, Chernikova AA, Kapitonov DV, Gorelova AI. Avascular necrosis of bone tissue: Definition, epidemiology, types, risk factors, pathogenesis of the disease. Analytical review of the literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):220–235 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-220-235

### 1. Определение

В зарубежной литературе термин «аваскулярный некроз» (*АН*) обозначает гибель клеток костной ткани вследствие нарушения кровообращения. Его синонимами являются *остеонекроз* (гибель клеток поражаемой ткани, без учета этиологии) и *асептический некроз* (гибель клеток костной ткани в отсутствие инфекции) [1, 2]. Еще одно определение АН – гибель клеток костной ткани, приводящая к коллапсу субхондральной кости и последующей костной деструкции,

суставной боли и потере функции сустава [3]. В Российской Федерации чаще используют термин «асептический некроз». А.Н. Торгашин и соавт. [4] определяют АН как тяжелое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, сопровождающееся нарушением кровоснабжения, быстро приводящее к развитию вторичного остеоартрита (ОА) прилежащего сустава. Е.В. Ильиных и соавт. [5] интерпретируют АН как поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающее в ответ на нарушение в ней

кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости. Существует и другое определение: АН – инвалидизирующее заболевание, вызванное недостаточным кровоснабжением субхондральной области костной ткани [6]. В большинстве случаев авторы, публикующие статьи по АН, не указывают определение, приводя различные синонимы и напрямую излагая актуальность проблемы [7–11].

Таким образом, в современном мире отсутствует общепринятое определение термина АН, но некоторые авторы стремятся интерпретировать его в соответствии со своими представлениями о данной патологии.

## II. Эпидемиология и виды АН

В настоящее время в мире происходит накопление эпидемиологических данных о распространенности АН. Имеющиеся данные суммированы в таблице 1.

Единственное клинико-эпидемиологическое исследование, посвященное изучению распространенности АН в Российской Федерации (РФ), было выполнено в Башкортостане. По результатам обследования 42 877 пациентов АН головки бедренной кости (ГБК) был диагностирован с частотой 166 случаев на 100 000 населения. У женщин АН диагностировали чаще, чем у мужчин (1,5:1); пик заболеваемости (30% пациентов) пришелся на возраст 51–60 лет [18].

Выделяют первичный (идиопатический) АН, когда причину болезни установить не удается, и вторичный, развивающийся под воздействием известных факторов риска [3, 5, 7, 10].

По виду пускового фактора АН разделяют на посттравматический (последствие перенесенных переломов или вывихов суставных концов костей) и атравматический (причины которого установить удается не всегда) [10, 11].

Существуют два типа локализации АН: **медулярный** (инфаркт костного мозга) и **губчато-кортикальный** (субхондральный) [19]. Медулярный АН является следствием нарушения кровообращения в полости костномозгового канала и гибели клеток трабекулярной кости. Инфаркты костного мозга, как правило, протекают бессимптомно. Поскольку зона поражения располагается далеко от суставных поверхностей, коллапса не происходит. Обнаружение зон инфаркта костного мозга зачастую является случайной находкой при выполнении магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии

по поводу другой патологии [20–22]. Поэтому в мировой литературе инфарктам костного мозга уделено крайне мало внимания. Гораздо чаще выявляются субхондральные АН, которые сопровождаются болью в пораженном суставе и требуют медицинского вмешательства (консервативного либо хирургического – в зависимости от стадии процесса). По данным популяционного исследования, выполненного в Швеции, частота поражения эпифизов костей АН была следующая: головка бедренной кости (ГБК) – 46,2%; мышелки бедренной и большеберцовой костей – 16,4%; кости стопы и суставные поверхности таранной и большеберцовой костей – 7,4%; головка плечевой кости – 4,5%; кости запястья и кисти – 1,6%; локтевой сустав и кости предплечья – 0,2%. Множественные локализации АН были диагностированы с частотой 0,3%, и еще в 23,4% случаев локализации АН не были указаны лечащими врачами [2]. Ввиду наибольшей частоты патологии в мировой литературе основное внимание уделено АН ГБК.

Таким образом, распространенность АН в РФ в настоящее время остается плохо изученной, нет учета локализаций патологии. АН может развиваться в любом возрасте у любого человека, но пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст. Наибольший интерес представляют субхондральные АН, поскольку они способны к быстрому прогрессированию до коллапса и вторично-го разрушения пораженного сустава.

## III. Факторы риска развития АН

Среди факторов риска развития АН выделяют травмы (перелом шейки бедренной кости и вывихи ГБК, переломы проксимального отдела плечевой кости), поскольку происходит прямое повреждение сосудов, питающих эпифиз кости. В 80-х годах XX века при переломах шейки бедренной кости со смещением отломков АН ГБК диагностировали с частотой до 45%, без смещения – до 20% [23–25]. В настоящее время переломы шейки бедренной кости, по данным метаанализа, осложняются развитием АН ГБК в 17,2–17,7% случаев [26]. Известно, что частота развития АН при переломах шейки таранной кости составляет до 90% [27]. При этом она во многом зависит от степени нарушения кровообращения в таранной кости (смещения фрагментов кости и вывихов в суставах, образуемых таранной костью): чем тяжелее перелом, тем выше риск развития АН [28]. При переломах проксимальных отделов плечевой кости частота развития АН составляет 1–10% [29–32].

Таблица 1. Эпидемиология аваскулярного некроза в мире

№	Страна исследования	Авторы	Локализация	Статистические данные
1	Великобритания	Cooper C. et al., 2009 [1]	Все локализации	3 случая на 10 000 жителей
2	Швеция	Bergman J. et al., 2019 [2]	Все локализации	4,7 случая на 10 000 человеко-лет
3	США	Petrigliano F.A. et al., 2007 [12]	Головка бедренной кости	20 000–30 000 новых случаев в год; около 10% от всех случаев ТЭТС
4	Дания	Dima A. et al., 2018 [13]	Все локализации	4,2 на 100 000 жителей Начиная с 2010 г. ≥5,5 на 100 000 жителей
5	Германия	Arbab D. et al., 2016 [14]	Головка бедренной кости	5000–7000 новых случаев в год
6	Китай	Zhao D.W. et al., 2015 [15]	Головка бедренной кости	0,725
7	Япония	Ikeuchi K. et al., 2014 [16]	Головка бедренной кости	1,91 на 100 000 населения
8	Южная Корея	Kang J.S. et al., 2009 [17]	Головка бедренной кости	37,96 на 100 000 населения

Примечание: ТЭТС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава

К посттравматическим можно отнести постартро-скопический АН мышечков бедренной кости, впервые выявленный в 1991 г. [33]. Постартро-скопический АН мышечков бедра также называют постменискэктомическим или постоперационным [34]. Его распространенность составляет 0,2–4% [35–37]. В работе, описывающей серию из 47 случаев АН мышечков бедра у пациентов со средним возрастом 58 лет (21–82 года) после артроскопической менискэктомии (парциальной, субтотальной или тотальной), D. Rare и соавт. [38] отмечают, что во всех случаях развития АН соответствовало локализации существовавших до артроскопии изменений в суставе. К факторам риска развития постартро-скопических АН относят нарушение биомеханики коленного сустава (КС) в результате удаления части или целого мениска [39]; повышение контактных напряжений в тибео-фemorальном отделе КС с появлением усталостных трещин в хряще и переломом субхондральных костных балок [40, 41]; наличие исходно поврежденного хряща, позволяющего промывной артроскопической жидкости проникать в субхондральную кость, формируя ее отек и затрудняя локальное кровообращение [36, 42]; агрессивную послеоперационную реабилитацию (авторы предполагают, что развитие АН является следствием усталостного перелома субхондральных костных балок в результате увеличения нагрузки на них после менискэктомии [34]).

Главными факторами риска развития атравматического АН являются прием глюкокортикоидов (ГК), употребление алкоголя и курение [1, 2, 7, 8, 10, 15, 17, 18, 43–45]. Известно, что АН развивается у 9–40% пациентов, длительно принимающих ГК [46], а увеличение дозы ГК на каждые 10 мг/сут. увеличивает риск развития АН на 3,6% [47]. Относительно безопасным в отношении развития АН является прием ГК в дозе <10 мг/сут. [48]. В крупных исследованиях среди больных с АН доля пациентов, получавших ГК, варьировала от 14,6 до 47,4% [15–17]. В этих же работах продемонстрировано, что хроническими алкоголиками были 30,5–32,93% больных [15–17]. Для пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, разработана шкала риска развития АН, в соответствии с которой прием алкоголя в дозе <400 мл/нед. увеличивает риск развития АН в 3 раза; 400–1000 мл/нед. – в 10 раз; >1000 мл/нед. – в 18 раз. Курение увеличивает риск развития АН в 3,9 раза [49]. В популяционном исследовании среди пациентов с развившимся АН курильщики составили 20,96% [15].

Другим важным фактором риска является гиперлипидемия [50–53], обнаруженная у больных с АН ГБК на фоне приема алкоголя в 68%, а среди пациентов с подагрой или гиперурикемией, имевших АН, – в 66% случаев [50]. У пациентов с АН на фоне терапии ГК гиперлипидемия была диагностирована в 54,7% случаев. В другом ретроспективном анализе у 84% пациентов с АН уровень холестерина был повышен в среднем до 254 мг/дл [51]. При изучении АН ГБК у больных ВИЧ-инфекцией было выявлено, что заболевание развилось у 90% пациентов, получавших терапию ингибиторами протеаз (приводят к гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии), из чего авторы сделали вывод, что такое лечение является фактором риска развития АН [52]. В исследовании, выполненном среди больных системной красной волчанкой (СКВ), получающих ГК в высоких дозах (>40 мг/сут.), АН статистически значимо чаще развивался при уровне холестерина 255 мг/дл по сравнению с пациентами без АН (232 мг/дл) [53]. По результатам популяционного исследования, проведенного в Китае,

уровень холестерина и триглицеридов крови был существенно выше в группе пациентов с АН по сравнению с популяцией без АН [15].

К известным факторам риска развития АН относятся коагулопатии и болезни крови (тромбофилия, гипофибринолиз, усиление активности активатора плазминогена, серповидно-клеточная анемия (СКА), гемобластозы [10, 21, 43, 54–59]). При обследовании пациентов с идиопатическим и вторичным АН мутация фактора свертывания крови V Лейдена была обнаружена у 18% из них и лишь в 4,6% случаев – в группе контроля, что достоверно подтверждало связь тромбофилии с развитием заболевания. В том же исследовании было изучено влияние мутации гена протромбина (*G20210A*). Оно было выявлено у 8,7% пациентов с АН и в 2,6% в группе контроля, однако это различие не было статистически значимым [56]. В другой работе у пациентов с изначально установленным диагнозом идиопатического АН тромбофилия выявлена в 12%, гипофибринолиз – в 50%, сочетание тромбофилии и гипофибринолиза – в 22% случаев [57]. Наиболее известной причиной АН является серповидно-клеточная анемия (СКА). Так, к 35 годам до 50% пациентов, страдающих СКА, переносят как минимум 1 АН и нуждаются в хирургическом лечении [58, 59]. В исследовании, посвященном онкогематологии, развитие АН было выявлено у 3,2% пациентов с острым лимфобластным лейкозом и у 2,4% с острым миелоидным лейкозом [21].

Факторами риска развития АН являются СКВ, антифосфолипидный синдром (АФС), васкулиты, ревматоидный артрит (РА), подагра [43, 60–82]. Наиболее хорошо изучено развитие АН при СКВ [60–67]. Известно, что в течение болезни он возникает у 2,5–52% пациентов [61–64]. При этом на первом году после установления диагноза СКВ АН развивается у 0,27%, со 2-го по 4-й год – у 0,8–3,3% больных. Имеются также данные о развитии АН у 44% пациентов через 3 месяца после установления диагноза СКВ и назначения ГК в высоких дозах [60]. К факторам риска развития АН при СКВ, по данным метаанализа, относят прием ГК (особенно в высоких дозах), наличие артрита, нейропсихических нарушений, васкулита, гипертензии, серозита, поражения почек (умеренной силы связь с развитием АН), а также воспалительную активность по индексу SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) >8 баллов [65]. По данным другого метаанализа, в их число также входят синдром Кушинга, поражение желудочно-кишечного тракта, язвы ротовой полости, наличие плеврита и прием препаратов цитотоксического ряда [66].

Дискуссионным остается вопрос о влиянии наличия антифосфолипидных антител (АФА) на развитие АН. АФА обнаруживаются у 1/3 пациентов с СКВ [67]. Ассоциация АФА с развитием АН при СКВ впервые была описана в 1985 г. R.A. Asherson и соавт. [68]. По их же данным, 73% пациентов с СКВ и АН имели антитела к кардиолипинам (АКЛ) [69]. Стоит отметить, что в 37,5% случаев идиопатического АН ГБК у пациентов были обнаружены АКЛ (IgG, IgM, IgA) в отсутствие СКВ [70]. АКЛ также были обнаружены у пациентов с ВИЧ-инфекцией, имевших АН [71]. Но в других исследованиях отсутствовала корреляция между наличием АКЛ и развитием АН (в том числе у больных СКВ), ввиду чего АФА и АФС считаются спорными факторами риска развития АН [65, 72, 73]. При васкулитах описаны единичные случаи развития АН [74–76], и авторы связывают их с терапией ГК.

Среди 545 больных РА, которым выполнялось тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, диагноз АН интраоперационно был подтвержден в 12,1% случаев, и лишь у 3% пациентов заболевание развилось при отсутствии терапии ГК [77]. В другом проспективном исследовании был изучен риск развития АН у пациентов с активным РА, прошедших курс пульс-терапии метилпреднизолоном [78]. Через 6 месяцев после пульс-терапии 2 из 10 пациентов имели МР-картину АН ГБК. В одном случае развилась клиническая картина заболевания, во втором к 12-му месяцу наблюдения симптомы АН отсутствовали.

В исследованиях, изучавших развитие АН, пациенты с подагрой или гиперурикемией без подагры составили от 10 до 48,4% случаев [50, 79, 80].

Описаны единичные случаи АН при системной склеродермии [81, 82] в отсутствие известных факторов риска (ГК, алкоголь, гиперлипидемия, гиперурикемия). Авторы сочли развитие АН ГБК следствием васкулита и феномена Рейно.

Т. Shigemura и соавт. [83] оценивали частоту развития АН при СКВ и других заболеваниях, требующих терапии ГК, по данным МРТ тазобедренных и коленных суставов, которая проводилась в первый год после назначения ГК и через 1 год после МР-скрининга. В анализ были включены 302 пациента (1199 оцениваемых суставов). По результатам исследования, при СКВ развитие АН диагностировали статистически значимо чаще, чем при других заболеваниях, требующих назначения ГК: в 37% случаев (255 из 687 суставов) в группе СКВ и в 21% (107 из 512 суставов) – в группе других заболеваний. Частота АН при дерматомиозите/полимиозите составляла 27%, при пузырчатке/буллезном пемфигоиде – 23%, при болезни Такаюсу – 14%, при увеите – 5%, при болезнях легких (идиопатическом легочном фиброзе и идиопатическом легочном гемосидерозе) – 21%, при нейромышечных заболеваниях (миастении, рассеянном склерозе) – 25%, при болезни Стилла взрослых – 45%, при РА – 0%, при болезнях печени (аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени) – 28%, при системной склеродермии – 33%, при нефрозе – 25%, при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре – 50%, при СКА – 0%, при гранулематозе с полиангиитом – 25%, при саркоидозе 0%, при гипертиреозе – 25%, при болезни Бехчета – 0%, при неспецифическом язвенном колите – 50%.

Снижение минеральной плотности кости (МПК) и остеопороз также рассматриваются в качестве факторов риска развития АН [5, 84, 85]. По данным L. Tian и соавт. [84], снижение МПК и остеопороз были статистически значимо ассоциированы с развитием АН ГБК. Риск развития АН ГБК при сниженных значениях МПК в сочетании с приемом ГК, употреблением алкоголя и в их отсутствие был повышен в 4,24, 2,27 и 1,86 раза соответственно в сравнении с группой контроля (с отсутствием АН). В другой работе авторы продемонстрировали, что у пациентов со спонтанным АН медиальных мышечков бедра, МПК в шейке бедра, латеральных мышечках бедренной и большеберцовой костей была снижена, а в медиальных – сопоставима с таковой у пациентов, страдающих ОА. Авторы сделали вывод, что у женщин старше 60 лет усталостные переломы костных балок на фоне снижения МПК приводят к развитию АН [85].

Статей, посвященных развитию АН у пациентов с серонегативным спондилоартритом или анкилозирующим

спондилитом, в доступных источниках научной литературы нам найти не удалось.

В настоящее время в мире появился еще один фактор риска развития АН – коронавирусная инфекция (COVID-19, coronavirus disease 2019). Это заболевание сопровождается васкулитом, может осложняться тромбозами сосудов различного калибра и требует терапии ГК у большинства пациентов, переносящих болезнь в среднетяжелой и тяжелой форме [86–91]. В мировой литературе только начинают появляться публикации о развитии АН во время или после перенесенного COVID-19 [92–96], однако уже сейчас описаны факторы риска (соответствуют характеристикам среднетяжелого и тяжелого течения болезни) развития АН после COVID-19 [97] и разработан протокол скрининга данного осложнения, основанный на определении кумулятивной дозы ГК [98, 99], что напрямую подтверждает актуальность данной проблемы и косвенно предупреждает о росте числа АН в мире [100].

К прочим факторам риска развития АН относят состояния после трансплантации внутренних органов, ВИЧ-инфекцию, болезнь Гоше, декомпрессионную болезнь, беременность.

Частота возникновения АН после трансплантации внутренних органов может достигать 20%, а основной причиной его развития является использование цитостатиков и ГК [101–104].

При ВИЧ-инфекции АН диагностируют с частотой 0,3–3,4/1000 человеко-лет. Однозначности в понимании причин появления АН у пациентов с ВИЧ-инфекцией нет, но предполагаются 4 возможных пути развития патологии: 1) повышение уровня АФА (до 60% пациентов с ВИЧ-инфекцией), которое может предрасполагать к агрегации тромбоцитов во внутрикостной сосудистой сети; 2) дефицит протеина S вследствие выработки антител против него, который может приводить к развитию тромбозов во внутрикостной сосудистой сети; 3) вирус-ассоциированный васкулит; 4) гиперлипидемия вследствие приема ингибиторов протеаз, которая может приводить к жировой эмболии внутрикостных сосудов [52, 71, 105, 106].

Болезнь Гоше – это аутосомно-рецессивно наследуемая болезнь накопления глюкоцереброзида в печени, селезенке и костном мозге вследствие дефицита лизосомального фермента β-глюкоцереброзидазы. Первые симптомы чаще появляются во взрослом возрасте; течение заболевания медленно прогрессирующее. Кости поражаются в 70–100% случаев, наиболее частым проявлением болезни Гоше является АН или инфаркт костного мозга [107, 108].

Декомпрессионная болезнь развивается вследствие попадания пузырьков газа в сосудистое русло, что приводит к различным неврологическим или мышечно-скелетным симптомам. Заболевание развивается при полете в негерметичном самолете либо после быстрого подъема с глубины при плавании с аквалангом [109]. Большинство симптомов декомпрессионной болезни может быть сведено к минимуму или купировано за счет рекомпрессии в камере гипербарической оксигенации, но имеется высокий риск развития отдаленных осложнений [110–112]. АН является одним из них и обусловлен попаданием пузырьков газа в артериальные сосуды длинных трубчатых костей и снижением или полным прекращением тока крови в локальной области кости. По данным литературного обзора, частота развития АН при декомпрессионной болезни составляет от 2 до 100% [109].

В мировой литературе описаны единичные случаи развития АН во время беременности [113–116]. Очагом поражения являются ГБК (одно-, либо двустороннее поражение). АН ГБК развивались в 3-м триместре беременности. Причинами развития патологии предположительно могут быть сдавление общей подвздошной вены под весом развивающегося плода и применение овариальных стимуляторов, которые оказывают побочное действие (развитие гиперкоагуляции и повышенной вязкости крови). Рассматривается и возможность развития АН в результате гормональных нарушений. Во время беременности может происходить гиперплазия паращитовидных желез и продукция эстрогена и прогестерона плацентой с дестабилизацией эндогенных липопротеинов плазмы и метаболизма липидов в печени и развитием гиперлипидемии и жировой эмболии сосудов, питающих кость. При беременности также увеличивается активность коры надпочечников и уровень ГК, который почти в три раза выше по сравнению с таковым у небеременных женщин [114–116].

Несмотря на столь широкий спектр известных факторов риска, до 20% случаев развития АН остаются идиопатическими [117].

В настоящее время известно много состояний и заболеваний, способных привести к развитию АН. Столь высокая частота идиопатического АН связана с тем, что в большинстве исследований авторы довольствуются учетом только широко известных факторов риска (прием ГК, алкоголя, курение, гиперлипидемия), игнорируя все остальные, описанные в данной статье. Вероятно, при более детальном обследовании пациентов число идиопатических АН существенно снизится. Отметим, что ни один из известных факторов риска не приводит к развитию АН в 100% случаев, а следовательно, не может считаться причиной развития АН.

#### IV. Патогенез АН

На сегодняшний день учеными рассматриваются несколько возможных путей развития АН: сосудистые (тромбоз артериальный или венозный; сужение просвета сосуда при васкулитах, в том числе при COVID-19; разрыв сосуда при переломе или вывихе), связанные с приемом ГК и употреблением алкоголя, эмболия (жировая или пузырька газа) [3, 7, 8, 10, 43–46, 48, 117–119].

В основе сосудистой теории лежит локальное нарушение кровообращения в субхондральном отделе кости, которое является следствием разных причин, приводящих к хронической или острой ишемии (рис. 1) [10].

Ф. Chandler в 1948 г. назвал развитие АН ГБК в результате ишемии костной ткани «коронарной болезнью тазобедренного сустава» [120]. Формирование очага АН происходит не одновременно. Так, при острой ишемии первыми погибают наиболее чувствительные к аноксии гемопозитические клетки (через 6–12 часов). Далее, в течение 12–48 часов гибнут остеоциты, остеобласты и остеокласты. Последними погибают адипоциты костного мозга, способные выживать в условиях аноксии до 2–5 дней [121–126]. В большинстве случаев АН развивается вследствие прекращения кровотока по терминальным артериальным сосудам, не имеющим коллатералей (при этом чем больше диаметр сосуда, тем обширнее площадь очага АН). При неполном перекрытии просвета питающего сосуда в пораженном участке кости развивается хроническая ишемия (отсутствие достаточной оксигенации и насыщения питательными веществами для продолжения адекватной жизнедеятельности всех клеток, расположенных в данном участке), завершающаяся дегенеративными изменениями в нем (часть клеток костной ткани погибают под воздействием гипоксии и окислительного стресса [127, 128], ослабляется локальная архитектура костных балок).

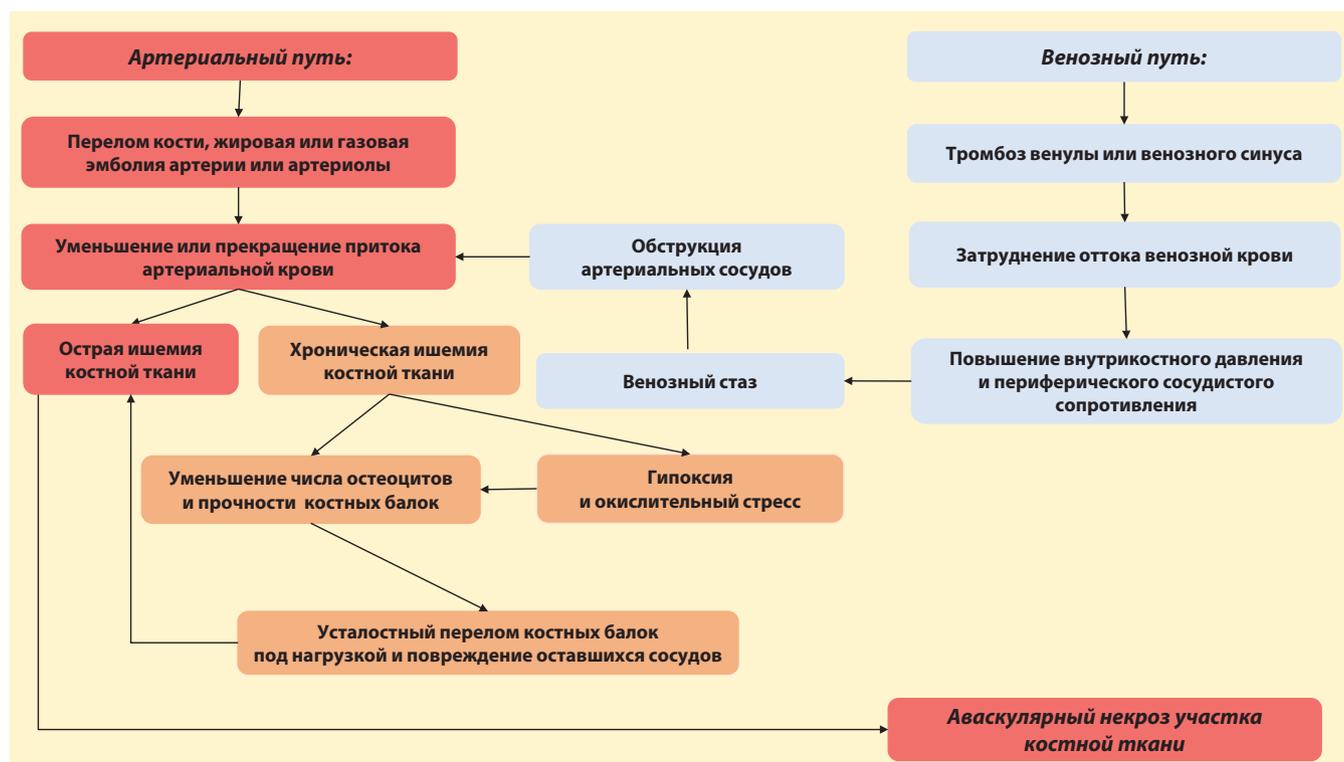


Рис. 1. Схема сосудистой теории развития аваскулярного некроза

Выраженность дегенеративных изменений и возможности репаративных процессов зависят от степени сосудистой недостаточности и развития коллатерального кровообращения в пораженном участке кости [43, 120]. Наличие функционирующих кровеносных сосудов вдоль костных балок играет важную роль в ремоделировании, поскольку без их прорастания в область гибели кости невозможно замещение погибших клеток на живые [129, 130]. Однако восстановительные процессы в кости занимают длительное время (недели, месяцы) [131], и под влиянием обычной для пациента физической нагрузки в не успевшей адаптироваться к нагрузкам кости происходят усталостные микропереломы ослабленных костных балок. При этом травмируются оставшиеся питающие кость сосуды (подтверждено гистологическими данными о наличии геморрагий в очаге АН [3, 132–134]), что замыкает порочный круг, усугубляя ишемию до критической [120].

Другим вариантом сосудистого патогенеза является тромбоз венных синусоидов и венул [135, 136]. По результатам гистологических исследований срезов ГБК, в которых произошел АН, были выявлены тромбозы венул и их сдавление снаружи фиброзной тканью [136]. Авторы отмечают, что увеличение в объеме экстравазкулярной внутрикостной ткани костного мозга является одним из ключевых механизмов развития АН, поскольку приводит к повышению внутрикостного давления и сдавлению внутрикостных сосудов с развитием ишемии [136, 137]. Вслед за компрессией синусоидальной системы и венозного стока (за счет блокирования оттока крови) и сдавлением сосудов (не обязательно) извне увеличенными в размере адипоцитами и фиброзной тканью возрастает периферическое сосудистое сопротивление. Это приводит к обструкции артериальных сосудов (нарушению питания) и существенному замедлению тока крови [136, 138–143]. Формирующий-ся отек еще больше увеличивает внутрикостное давление,

поскольку кость не способна к растяжению (теория «ком-партмент-синдрома» [144, 145]). Таким образом замыкается порочный круг и далее повторяются этапы артериально-го патогенеза АН.

Другие механизмы развития АН связаны с тера-пией ГК (рис. 2).

Известно, что ГК влияют непосредственно на остео-бласты и остеокласты, эндотелиоциты, коагуляционное звено и метаболизм липидов [7, 8, 10, 44, 46, 119, 146]. В отношении развития АН эффекты ГК могут иметь самостоя-тельное значение либо дополнять друг друга.

Подавление способности к самообновлению ко-сти является одним из ключевых механизмов развития АН при терапии ГК [7, 8, 46, 119, 147–157]. Замедление замещения мертвых клеток кости новыми может спо-собствовать появлению остеопороза и АН. Механизм воздействия ГК на костную ткань заключается в наруше-нии дифференцировки и стимуляции апоптоза остеобла-стов, остеоцитов и остеокластов, подавлении продукции их предшественников, увеличении продолжительности жизни остеокластов и уменьшении формирования костного матрикса [8, 147, 149–152]. В результате ремо-делирование кости замедляется, преобладают процес-сы деструкции (истончение костных трабекул, сниже-ние МПК, увеличение размера пор в губчатой кости). При этом уменьшение числа остеокластов приводит к за-медлению процессов костного обмена, а уменьшение ко-личества остеобластов – к истончению костных трабе-кул [8]. Такой путь формирования АН реализуется за счет естественной гибели костных клеток и постепенного фор-мирования микропереломов ослабленных трабекул в ло-кальном участке кости под нагрузкой [153–157], что при-водит к повреждению проходящих между ними сосудов. Фактически формирование очага АН происходит дальше по артериальному пути.

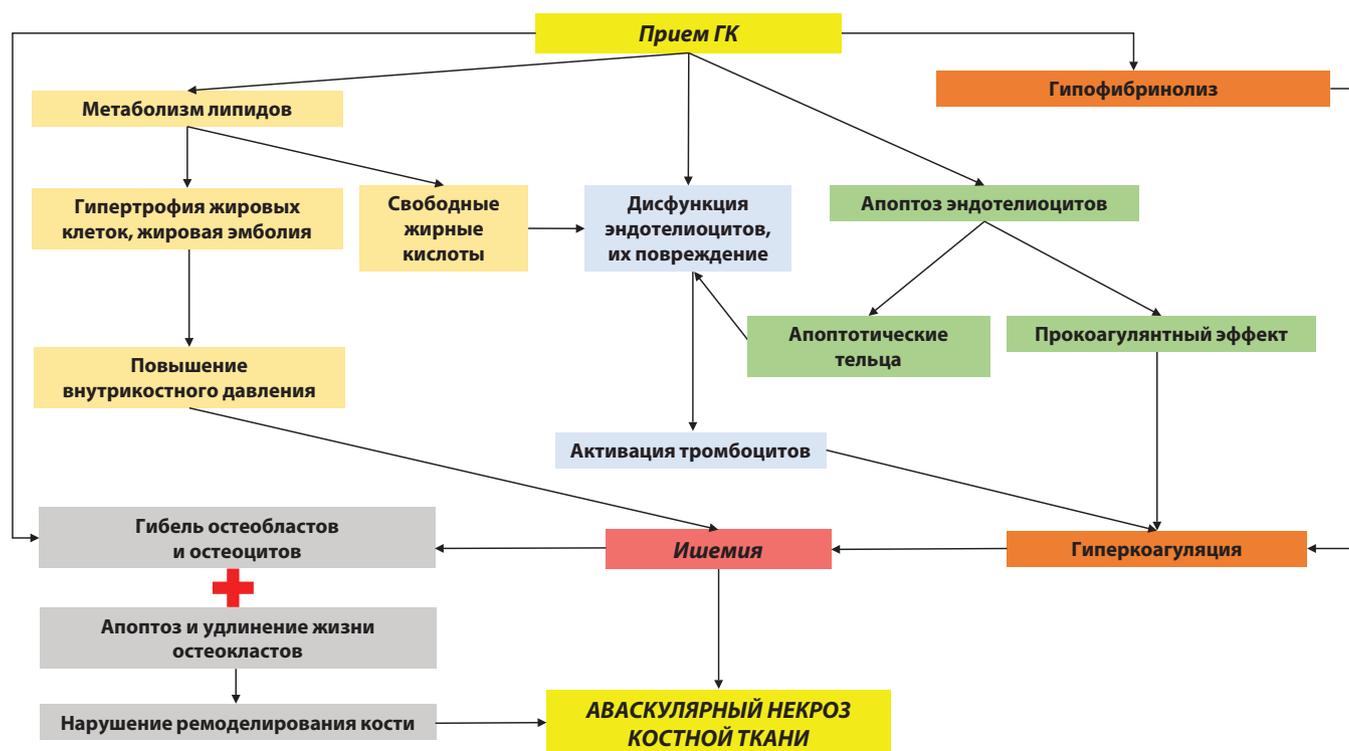


Рис. 2. Общая схема развития аваскулярного некроза вследствие терапии глюкокортикоидами

Другой механизм развития АН вследствие терапии ГК — сочетание повреждения эндотелия сосудов, уменьшения фибринолиза и стимуляции гиперкоагуляции, которые приводят к нарушению кровообращения в локальном участке кости [7, 8, 43, 147, 158–180].

Эндотелиоциты участвуют в регуляции ширины просвета сосудов, высвобождая различные медиаторы (вазоконстрикторы и вазодилататоры), в обновлении внутренней оболочки сосудов и росте капилляров, в активации и ингибировании активности остеобластов и остеокластов, синтезируют факторы роста и свободные радикалы [130, 160–165]. Ключевым медиатором, способствующим дилатации просвета сосуда, является оксид азота (NO). В исследованиях, посвященных реперфузии после ишемии, обнаружено, что высвобождение эндотелиальными клетками NO приводит к расслаблению гладкомышечной мускулатуры сосудов [166–168]. При длительном лечении ГК или их приеме в высоких дозах усиливается и преобладает выработка эндотелиоцитами активных форм кислорода (супероксид, гидроксильные радикалы, перекись водорода). Супероксиды связывают NO быстрее супероксиддисмутазы, вследствие чего доступность NO для высвобождения в просвет сосуда резко снижается. В результате релаксация гладкомышечной мускулатуры сосудистых стенок происходит реже, преобладают спазм и сужение просвета сосудов [168–170], усиливается периферическое сосудистое сопротивление [168, 171, 172]. ГК оказывают прямое негативное действие на сосудистую стенку за счет способности повреждать транспиптомы эндотелиоцитов сосудов, уменьшения числа клеток-предшественников эндотелиоцитов и ослабления их функции [173, 174]. Доказано, что применение ГК в высоких дозах приводит к снижению подвижности и апоптозу эндотелиоцитов сосудистой стенки [175–177]. В сочетании с усилением периферического сосудистого сопротивления это ведет к подавлению роста и регенерации капилляров, дегенерации существующих капилляров, а следовательно, неизбежно завершается постепенным уменьшением площади сосудистого русла [178, 179]. Формирование апоптотических телец эндотелиоцитов приводит к воспалению и дисфункции внутренней оболочки сосудов, активирует тромбоциты и стимулирует их адгезию к сосудистой стенке, предрасполагая к формированию тромбов [158, 180].

Помимо повреждения эндотелия, ГК подавляют активность тканевого плазминогена за счет повышения содержания в плазме крови антигена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1). Это снижает фибринолитическую активность и способствует развитию гиперкоагуляции, что на фоне повышенной адгезии к измененной сосудистой стенке увеличивает риск развития тромбозов [147, 158, 181].

Другим важным эффектом ГК является подавление ангиогенеза [8, 43, 182–186]. Доказано, что ГК подавляют синтез сосудистого эндотелиального фактора роста и активность миофибробластических клеток, участвующих в формировании капиллярной сети за счет продуцирования факторов роста и коллагена [182–186].

Способность влиять на метаболизм липидов считается ключевой в развитии АН, индуцированного ГК [7, 8, 44, 146, 147] и создает условия для развития ишемии по трем возможным путям. Первый путь связан с изменением под влиянием ГК дифференцировки стволовых клеток костного мозга из остеобластов в адипоциты за счет

усиления экспрессии генов фактора транскрипции адипоцитов и подавления экспрессии генов факторов транскрипции остеобластов [187, 188]. Так уменьшается пул остеобластов и снижается регенераторный потенциал костной ткани. Одновременно жировые включения накапливаются внутри остеоцитов и, постепенно увеличиваясь в размере, приводят к импинджменту ядра, разрыву клеточной мембраны и их гибели [7, 189–192], что уменьшает количество существующих костных клеток и ослабляет структуру кости, предрасполагая к микропереломам костных балок под нагрузкой. Второй путь, ведущий к развитию АН, заключается в усилении адипогенеза костной тканью с накоплением в костном мозге адипоцитов и увеличением их в размере, сдавливанием ими внутрикостных сосудов и вторичным повышением внутрикостного давления [44, 192–194]. При этом размер адипоцита имеет прямую связь с повышением внутрикостного давления и снижением внутрикостного кровотока [195, 196]. В ответ на повышение внутрикостного давления нарастает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшается число функционирующих капилляров и развивается венозный стаз (венозный путь развития АН) [7, 8, 44, 197]. Этот путь также сопряжен с повышением концентрации триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в плазме крови [198, 199]. Капли (глобулы) свободных жирных кислот, циркулируя по сосудистому руслу, осаживаются на поверхности сосудистых синусоидов [188], где могут связывать переносимый кровью кальций, образуя нерастворимые соединения («мыла»), что приводит к эмболии мелких внутрикостных сосудов [8, 189, 200]. Третий путь связан с гибелью адипоцитов и высвобождением из них жидкого жира, тромбопластина и других вазоконстрикторов, которые, попадая в кровяной ток, воздействуют на клетки эндотелия, способствуя развитию состояния гиперкоагуляции [200].

Вышеописанные пути развития АН характерны и для гиперлипидемии, не связанной с приемом ГК.

Патогенез развития АН, индуцированного алкоголем, аналогичен таковому при использовании ГК и складывается из ингибирования пролиферации и дифференциации остеобластов, апоптоза остеоцитов, стимуляции адипогенеза взамен остеобластогенеза, увеличения числа и размера жировых клеток в костном мозге, увеличения концентрации триглицеридов и холестерина в плазме крови [3, 10, 201–204].

Существует также теория «множественных повреждений костной ткани» (multi-hit theory), или теория «накопления клеточного стресса» [3, 7, 8, 205, 206], согласно которой, какой-либо один из вышеприведенных механизмов не способен приводить к развитию АН, и для этого необходимо воздействие на кость по нескольким возможным патогенетическим путям. Данная теория предложена J.E. Kenzora в 80-х годах XX века и основана на том, что, несмотря на активацию всех патогенетических путей развития АН при терапии ГК, заболевание развивается не у всех пациентов, получающих гормональную терапию. В данной концепции ГК рассматриваются как «последняя капля», перегружающая чашу весов жизни и смерти остеоцитов, которые исходно были подвержены воздействию других факторов риска. Предел выносливости остеоцитов в каждом случае индивидуален и, по всей видимости, обусловлен генетической предрасположенностью к повреждению известными факторами риска либо способностью противодействовать им [205].



Рис. 3. Механизм развития коллапса: АН – аваскулярный некроз; ОА – остеоартрит

Следовательно, причиной развития АН является острое нарушение локального кровообращения в кости, которое может осуществляться по одному или нескольким патогенетическим путям и зависит от имеющихся у каждого пациента факторов риска.

Процессы, ведущие к коллапсу, развиваются в репаративной фазе заболевания (рис. 3).

Первые гистологические признаки сформировавшегося АН можно обнаружить через 24–72 часа после прекращения кровоснабжения участка кости [121–123]. Ключевым признаком состоявшегося АН является не потеря метаболической активности и распад ядер в остеоцитах (может длиться от 48 часов до 4 недель), а наличие внутрикостно-мозговых кровоизлияний (разной давности), потеря кроветворных элементов, потеря ядер адипоцитов и микровезикулярное жировое изменение адипоцитов костного мозга [121, 206]. Гибель клеток сопровождается разрывом их мембран и высвобождением во внеклеточный матрикс внутриклеточной жидкости и лизосом. Это приводит к усилению ацидоза, начавшегося при ишемии до гибели клеток, развитию отека и асептического воспаления в области некротизированной ткани. При гибели адипоцитов высвобождаются свободные жирные кислоты, вступающие в биохимическое взаимодействие с внеклеточным кальцием и образующие нерастворимые мыла, уплотняя очаг АН [10, 207, 208], что в дальнейшем препятствует врастанию сосудов и замедляет репаративные процессы. Гибель остеоцитов становится заметной со временем (через 4–6 недель) и проявляется гистологически формированием пустых лакун в костных трабекулах [207].

Врастание эндотелиальных клеток в очаг АН из окружающей его здоровой костной ткани и формирование новой капиллярной сети в костномозговом пространстве между мертвыми костными трабекулами является началом процесса репарации [207, 208]. Одновременно с форми-

рованием нового капиллярного русла в очаг АН начинают мигрировать недифференцированные (прогениторные) мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и фибробласты. Далее, в результате дифференцировки мононуклеарных клеток, появляются остеокласты, а из МСК – остеобласты [49, 130, 208]. На данном этапе гибель разного типа клеток костной ткани в разных участках очага АН в разное время и ограниченный контакт его поверхности со здоровой костью приводят к неравномерности процесса репарации внутри очага АН и закладывают патогенетическую основу для формирования коллапса.

Патогенез развития коллапса заключается в преобладании процессов резорбции в очаге АН и формировании на границе здоровой и мертвой кости [209, 210]. Так, по периферии очага АН, контактирующей со здоровой костью, развивается гиперемия и происходит прорастание фиброзно-васкулярной ткани, МСК и фибробластов в очаг АН (в том числе со стороны опорной кортикальной пластинки). Неравномерное прорастание капиллярного русла в очаг АН приводит к естественной резорбции остеокластами мертвой костной ткани в участках, где капилляры есть, и к ее отсутствию в участках, где капилляров еще нет. В результате в зоне резорбции происходит структурная деградация мертвой губчатой кости с формированием кист [211–213], уменьшением толщины костных трабекул, снижением МПК в сравнении с прилегающей к зоне некроза здоровой губчатой костью, что было верифицировано при помощи микрокомпьютерной томографии и гистологически [214]. Параллельно начинается процесс формирования остеобластами новой костной ткани взамен резорбированной мертвой. Поскольку исходно резорбируется мертвая кость на границе со здоровой, то формирование новой кости в этой зоне сопряжено с утолщением и уплотнением трабекул здоровой губчатой кости в сравнении с вышележащей вновь сформированной

и нижележащей здоровой костью. Так формируется склеротический ободок (демаркационная линия) [209], который можно увидеть на рентгенограммах и МРТ по периферии очага АН [125, 215]. Его наличие служит признаком фазы необратимых изменений костной ткани [125]. Склеротический ободок поддерживает кортикальную пластинку при передаче напряжений во время нагрузки, но препятствует дальнейшему прорастанию сосудов в очаг АН и создает концентрацию напряжений на ремоделируемом участке кости [213]. При этом вновь образованные трабекулы обладают худшими механическими свойствами в сравнении с еще не резорбированной мертвой костью и склеротическим ободком [216, 217]. Одновременно с этими процессами продолжается дальнейшее замещение глужележащей некротизированной кости, что дополнительно ослабляет трабекулярную структуру внутри очага АН за счет формирования кист, наличие которых статистически значимо ассоциируется с развитием коллапса [213, 218].

В итоге при повторяющейся нагрузке новые костные трабекулы испытывают компрессирующее напряжение (сжатие) между более плотными участками костной ткани, что завершается их усталостным переломом. Это подтверждается гистологическими данными о наличии перелома костных трабекул между ободком склероза и нерезорбированной костью очага АН [219, 220]. Эти данные были также подтверждены результатами анализа конечных элементов при помощи компьютерной томографии. Было установлено, что напряжение равномерно распределялось по поверхности головки бедра через некротизированную кость без склеротических изменений и коллапса. Напротив, при формировании склеротических изменений напряжение концентрировалось вдоль утолщенных костных трабекул на границе склеротического ободка и соответствовало области разрушения новых костных трабекул (область концентрации напряжений [221, 222]). Усталостный перелом вновь образованных костных балок приводит к повреждению капиллярной сети, благодаря которой они образовались, что замыкает порочный круг: репарация далее продолжаться не может, а оставшиеся остеокласты разрушают сломанные новые костные трабекулы. Так происходит накопление микроповреждений, которые со временем становятся видимыми на рентгенограммах в виде субхондральных переломов [223, 224].

Отметим также роль площади поражения и расположения очага АН. Известно, что чем больше площадь поражения АН, тем быстрее развивается коллапс [225, 226], особенно если верхушкой очага АН является опорная кортикальная пластинка, а не субхондральная губчатая кость. Ранее было доказано, что наличие склеротического ободка между суставной поверхностью и очагом АН оказывает защитное действие, препятствуя коллапсу [227, 228], в том числе при неполном контакте с субхондральной опорной кортикальной пластинкой [216, 229].

Таким образом, начало коллапса спровоцировано очаговой концентрацией напряжений на стыке утолщенных склеротических и нерезорбированных некротизированных трабекул и кумулятивным эффектом усталостных микропереломов в перестроенной зоне очага АН в результате слабости вновь образованных трабекул репаративной зоны. Переломы костных трабекул в репаративной зоне характеризуются обилием фиброзной и хрящевой ткани и имеют обычный вид несросшихся, нестабильных переломов [230].

По достижении критического уровня усталостных переломов в трабекулах ремоделируемой зоны наступает следующий этап прогрессирования коллапса. Он связан с нарушением передачи нагрузки от трабекул губчатой кости к субхондральной опорной кортикальной пластинке, вследствие чего увеличивается концентрация напряжений по краям очага АН [231]. Это приводит к усилению напряжений на изгиб (деформацию) в опорной кортикальной пластинке при осевой нагрузке. Чем больше площадь очага АН, тем большее плечо нагрузки будет воздействовать на кортикальную пластинку. И чем ниже МПК, тем меньше становится нагрузка, способная приводить к деформации опорной кортикальной пластинки [231]. Также на математической модели было продемонстрировано увеличение пиковых напряжений на суставной поверхности над очагом АН в случае, когда снижалась площадь передачи напряжений от осевой нагрузки через очаг АН на суставную поверхность (усталостный перелом трабекул губчатой кости), и при увеличении очага АН в размере [232]. Вслед за коллапсом вновь образованных трабекул губчатой кости и опорной кортикальной пластинки очень быстро развивается вторичный ОА пораженного сустава [233].

Таким образом, основные события в патогенезе АН, ведущие к коллапсу и развитию вторичного ОА, происходят в репаративной фазе заболевания и связаны с особенностями ремоделирования костной ткани. Коллапс не происходит одномоментно и требует длительной повторяющейся нагрузки, которая постепенно приводит к усталостному перелому вновь образованных костных трабекул, а затем опорной кортикальной пластинки, что оставляет окно терапевтических возможностей для успешного лечения АН. Перспективные методы лечения АН должны быть направлены на купирование ишемии, если это возможно, а во всех остальных случаях — на профилактику усталостного перелома вновь образованных костных трабекул и предотвращение коллапса.

## V. Заключение

На основании представленного выше описания патогенеза можно предложить следующее определение АН, которое, с нашей точки зрения, исчерпывающе и точно характеризует данную патологию. АН — болезнь, развивающаяся под влиянием различных причин, приводящих к острой ишемии и гибели клеток локального участка кости, которая вследствие ограниченных возможностей ремоделирования осложняется коллапсом с развитием вторичного ОА пораженного сустава.

Эпидемиология АН в настоящее время, по данным мировой литературы, хорошо изучена, однако в РФ выполнено лишь одно исследование. Целесообразно проведение популяционного исследования распространенности АН в РФ, в котором учитывались бы все известные причины развития заболевания, его локализации и стадии, на которых оно было диагностировано.

Знание факторов риска помогает понять, по какому пути развивается патогенез АН в каждом конкретном случае, что может помочь оптимизировать подходы к консервативному лечению АН, диагностированного на ранних стадиях. В современном мире, где известно огромное количество факторов риска, число случаев идиопатического АН должно стремительно сокращаться. Разумеется, выявление имеющихся у каждого конкретного пациента факторов риска

напрямую зависит от знаний каждого конкретно взятого специалиста, занимающегося лечением АН. В данной статье приведены далеко не все заболевания, требующие терапии ГК. Однако факт приема ГК требует от докторов повышенного внимания к появлению боли в суставах у таких пациентов и настороженности в отношении развития АН.

Учитывая особенности патогенеза, перспективными стадиями для сустав-сберегающего лечения АН являются ишемическая и репаративная, до появления микропереломов вновь образованных костных балок (1–2-я стадии).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.* 2009;21(4):569-577. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1
- Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):965-973 doi: 10.1007/s00198-018-04826-2
- Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(2):94-124. doi: 10.1053/sarh.2002.33724b
- Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ, и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):637-645. [Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):637-645 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645
- Ильиных ЕВ, Барскова ВГ, Лидов ПИ, Насонов ЕЛ. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. *Современная ревматология.* 2013;1:17-24. [Ilyinykh EV, Barskova VG, Lidov PI, Nasonov EL. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis. *Modern Rheumatology Journal.* 2013;1:17-24 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362
- Шостак НА, Демидова НА, Кондрашов АА, Андрияшкина ДЮ, Ратьев АП, Аветисян ГР, и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: патогенетические аспекты, клиническая и инструментальная картина (часть 1). *Лечебное дело.* 2021;2:4-16. [Shostak NA, Demidova NA, Kondrashov AA, Andriyashkina DYU, Ratiev AP, Avetisyan GR, et al. Osteonecrosis of femoral head not associated with trauma: Pathogenetic aspects, clinical and instrumental picture (part 1). *Lechebnoe delo.* 2021;2:4-16 (In Russ.).] doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326
- Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun.* 2020;110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460
- Powell C, Chang C, Gershwin ME. Current concepts on the pathogenesis and natural history of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;41(1):102-113. doi: 10.1007/s12016-010-8217-z
- Антонов АВ, Воловик ВЕ. Асептический некроз головки бедренной кости: этиопатогенез, ранняя диагностика и лечение. *Acta biomedica scientifica.* 2019;4(6):60-67. [Antonov AV, Volovik VE. Early diagnosis and treatment. *Acta biomedica scientifica.* 2019;4(6):60-67 (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.9
- Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis.* 2012;2012:601763. doi: 10.1155/2012/601763
- Коваленко АН, Ахтямов ИФ. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости. *Гений ортопедии.* 2010;2:138-144. [Kovalenko AN, Akhtyamov IF. Etiology and pathogenesis of femoral head aseptic necrosis. *Genij Ortopedii.* 2010;2:138-144 (In Russ.).]
- Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: Novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;465:53-62. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181591c92
- Dima A, Pedersen AB, Pedersen L, Baicus C, Thomsen RW. Association of common comorbidities with osteonecrosis: A nationwide population-based case-control study in Denmark. *BMJ Open.* 2018;8:1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020680
- Arbab D, König DP. Atraumatic femoral head necrosis in adults – Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:31-38. doi: 10.3238/arztebl.2016.0031
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the chinese population: Results from a nationally representative survey. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(21):2843-2850. doi: 10.4103/0366-6999.168017
- Ikeuchi K, Hasegawa Y, Seki T, Takegami Y, Amano T, Ishiguro N. Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015;25(2):278-281. doi: 10.3109/14397595.2014.932038
- Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: A nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty.* 2009;24(8):1178-1183. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.022
- Мустафин РН. Аvascularный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular necrosis of femoral head in the Republic of Bashkortostan: A clinical and epidemiological study. *Creative Surgery and Oncology.* 2020;10(2):100-107 (In Russ.).] doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107
- Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation in osteonecrosis of the femoral head. *IJO.* 2009;43(1):17-21. doi: 10.4103/0019-5413.45319
- Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Смирнов АВ, Владимиров СА, Мирович ОВ, Божьева ЛА, и др. Остеонекроз. Часть 2. Клиника и диагностика аваскулярного некроза. *Современная ревматология.* 2013;2:32-36. [Barskova VG, Ilyinykh EV, Smirnov AV, Vladimirov SA, Mirovich OV, Bozhyeva LA, et al. Osteonecrosis. Part 2. The clinical picture and diagnosis of avascular necrosis. *Modern Rheumatology Journal.* 2013;2:32-36 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-2378
- Badar T, Shetty A, Bueso-Ramos C, Cortes J, Konopleva M, Borthakur G, et al. Bone marrow necrosis in acute leukemia: Clinical characteristic and outcome. *Am J Hematol.* 2015;90(9):769-773. doi: 10.1002/ajh.24074
- Umans H, Haramati N, Flusser G. The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. *Magnetic Resonance Imaging.* 2000;18:255-262. doi: 10.1016/s0730-725x(99)00137-x
- Swiontkowski MF, Winquist RA, Hansen ST. Fractures of the femoral neck in patients between the ages of twelve and forty-nine years. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66:837-846. doi: 10.2106/00004623-198466060-00003
- Protzman RR, Burkhalter WE. Femoral neck fractures in young adults. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58:689-695.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

25. Kofoed H. Femoral neck fractures in young adults. *Injury*. 1982;14:146-150. doi: 10.1016/0020-1383(82)90049-3
26. Ghayoumi P, Kandemir U, Morshed S. Evidence based update: Open versus closed reduction. *Injury*. 2015;46:467-473. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.011
27. Adelaar RS, Madrian JR. Avascular necrosis of the talus. *Orthop Clin North Am*. 2004;35:383-395. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.010
28. Dodd A, Lefavre KA. Outcomes of talar neck fractures: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2015;29:210-215. doi: 10.1097/BOT.0000000000000297
29. Beeres FJP, Hallensleben ND, Rhemrev SJ, Goslings JC, Oehme F, Meylaerts SAG, et al. Plate fixation of the proximal humerus: An international multicentre comparative study of post-operative complications. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017;137(12):1685-1692. doi: 10.1007/s00402-017-2790-z
30. Falez F, Papalia M, Greco A, Teti A, Favetti F, Panegrossi G, et al. Minimally invasive plate osteosynthesis in proximal humeral fractures: One-year results of a prospective multicenter study. *Int Orthop*. 2016;40(3):579-585. doi: 10.1007/s00264-015-3069-z
31. Neviasser AS, Hettrich CM, Dines JS, Lorich DG. Rate of avascular necrosis following proximal humerus fractures treated with a lateral locking plate and endosteal implant. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131:1617-1622. doi: 10.1007/s00402-011-1366-6
32. Belayneh R, Lott A, Haglin J, Konda S, Zuckerman JD, Egol KA. Osteonecrosis after surgically repaired proximal humerus fractures is a predictor of poor outcomes. *J Orthop Trauma*. 2018;32(10):e387-e393. doi: 10.1097/BOT.0000000000001260
33. Brahme SK, Fox JM, Ferkel RD, Friedman MJ, Flannigan BD, Resnick DL. Osteonecrosis of the knee after arthroscopic surgery: Diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 1991;178(3):851-853. doi: 10.1148/radiology.178.3.1994431
34. Meringolo R, Navarra M, Mosca M, Ponziani L, Di Caprio F. Postarthroscopy osteonecrosis of the knee: Current concepts. *Joins*. 2017;5(4):229-236. doi: 10.1055/s-0037-1608666
35. Santori N, Condello V, Adriani E, Mariani PP. Osteonecrosis after arthroscopic medial meniscectomy. *Arthroscopy*. 1995;11(02):220-224. doi: 10.1016/0749-8063(95)90071-3
36. Prùès-Latour V, Bonvin JC, Fritschy D. Nine cases of osteonecrosis in elderly patients following arthroscopic meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1998;6(03):142-147. doi: 10.1007/s001670050090
37. Cetik O, Cift H, Comert B, Cirpar M. Risk of osteonecrosis of the femoral condyle after arthroscopic chondroplasty using radiofrequency: A prospective clinical series. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008;17(1):24-29. doi: 10.1007/s00167-008-0604-0
38. Pape D, Seil R, Anagnostakos K, Kohn D. Postarthroscopic osteonecrosis of the knee. *Arthroscopy*. 2007;23(04):428-438. doi: 10.1007/s00132-008-1303-8
39. Yao L, Stanczak J, Boutin RD. Presumptive subarticular stress reactions of the knee: MRI detection and association with meniscal tear patterns. *Skeletal Radiol*. 2004;33(05):260-264. doi: 10.1007/s00256-004-0751-4
40. Fukuda Y, Takai S, Yoshino N, Murase K, Tsutsumi S, Ikeuchi K, et al. Impact load transmission of the knee joint-influence of leg alignment and the role of meniscus and articular cartilage. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2000;15(7):516-521. doi: 10.1016/S0268-0033(00)00013-9
41. Jones RS, Keene GC, Learmonth DJ, Bickerstaff D, Nawana NS, Costi JJ, et al. Direct measurement of hoop strains in the intact and torn human medial meniscus. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1996;11(5):295-300. doi: 10.1016/0268-0033(96)00003-4
42. Rozbruch SR, Wickiewicz TL, DiCarlo EF, Potter HG. Osteonecrosis of the knee following arthroscopic laser meniscectomy. *Arthroscopy*. 1996;12(02):245-250. doi: 10.1016/S0749-8063(96)90022-5
43. Kerachian MA, Harvey EJ, Cournoyer D, Chow TYK, Seguin C. Mini-review avascular necrosis of the femoral head: Vascular hypotheses. *Endothelium*. 2006;13:237-244. doi: 10.1080/10623320600904211
44. Wang A, Ren M, Wang J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature. *Gene*. 2018;671:103-109. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.091
45. Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: An update. *Int J Care Injured*. 2016;47S6:S16-S26. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30835-X
46. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41:183-190. doi: 10.1007/s12020-011-9580-0
47. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: Meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036
48. Weldon D. The effects of corticosteroids on bone: Osteonecrosis (avascular necrosis of the bone). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:91-98. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60159-7
49. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;234:115-123. doi: 10.1097/00003086-198809000-00021
50. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1978;130:51-67. doi: 10.1097/00003086-197801000-00005
51. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: An association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop*. 1997;26:609-612.
52. Matos MA, Alencar RW, Matos SS. Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:31-34. doi: 10.1590/S1413-86702007000100009
53. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: Prospective study by MRI. *Lupus*. 2005;14(5):385-390. doi: 10.1191/0961203305lu2103oa
54. Glueck CJ, Freiberg RA, Boppna S, Wang P. Thrombophilia, hypofibrinolysis, the eNOS T-786C polymorphism, and multifocal osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am Vol*. 2008;90(10):2220-2229. doi: 10.2106/jbjs.g.00616
55. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(3):265-271. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.004
56. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos K. Genetic background of osteonecrosis: Associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:251-255. doi: 10.1097/01.blo.0000127921.13253.e3
57. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;334:43-56. doi: 10.1097/00003086-199701000-00007
58. Styles L, Vichinsky E. Core decompression in avascular necrosis of the hip in sickle-cell disease. *Am J Hematol*. 1996;52:103-107. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199606)52:2<103::AID-AJH6>3.0.CO;2-Y
59. Hammer M, Geier KA, Aksoy S, Reynolds HM. Perioperative care for patients with sickle cell who are undergoing total hip replacement as treatment for osteonecrosis. *Orthop Nurs*. 2003;22(6):384-397. doi: 10.1097/00006416-200311000-00004
60. Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25(1):13-24. doi: 10.1385/craia:25:1:13
61. Qijiao W, Meng Z, Jianwen L, Shengli Z, Fei G, He L, et al. Antiphospholipid antibodies and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):923-932. doi: 10.1080/1744666X.2021.1925109
62. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus*. 2017;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
63. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dancereau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1985;79:596-604. doi: 10.1016/0002-9343(85)90057-9

64. Rascu AK, Manger HG, Kraetsch JR, Kalden J, Manger B. Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus, steroid-induced or a lupus-dependent manifestation? *Lupus*. 1996;5:323-327. doi: 10.1177/096120339600500414
65. Hussein S, Suitner M, Béliand-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Van dermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837
66. Zhu KK, Xu WD, Pan HF, Zhang M, Ni J, Ge FY, et al. The risk factors of avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Inflammation*. 2014;37(5):1852-1864. doi: 10.1007/s10753-014-9917-y
67. Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 2004;35(3):259-263. doi: 10.1016/j.ocl.2004.02.003
68. Asherson RA, Jungers P, Liote F. Ischaemic necrosis of bone associated with the "lupus anticoagulant" and antibodies to cardiolipin. *Proceedings of the XIVth International Congress of Rheumatology (Sydney, Australia, May 19-25)*. 1985:373.
69. Asherson RA, Lioté F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20(2):284-288.
70. Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop*. 1997;345:174-180. doi: 10.1097/00003086-199712000-00025
71. Miller KD, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):17-25. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00008
72. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):353-365. doi: 10.1097/00005792-198911000-00003
73. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: An update. *Arthritis Care Res*. 1995;8(3):137-145. doi: 10.1002/art.1790080305
74. Abraham RR, Meyerhoff JO. Does vasculitis alone cause AVN? A review of literature. *Rheumatol Int*. 2012;33(10):2671-2673. doi: 10.1007/s00296-012-2467-4
75. Jager M, Thorey F, Wild A, Voede M, Krauspe R. Osteonekrosen bei Morbus Adamantiades-Behcet: Diagnostik, Therapie und Verlauf. *Zeitschrift For Rheumatologie*. 2003;62(4):390-394. doi: 10.1007/s00393-003-0473-3
76. Atas N, Bitik B, Varan O, Babaoglu H, Tufan A, Haznedaroglu S, et al. Clinical characteristics of avascular necrosis in patients with Behçet disease: A case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):153-159. doi: 10.1007/s00296-018-4224-9
77. Zabinski SJ, Sculco TP, Dicarolo EF, Rivelis M. Osteonecrosis in the rheumatoid femoral head. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1674-1680.
78. Van Vugt RM, Sijbrandij ES, Bijlsma JW. Magnetic resonance imaging of the femoral head to detect avascular necrosis in active rheumatoid arthritis treated with methylprednisolone pulse therapy. *Scand J Rheumatol*. 1996;25(2):74-76. doi: 10.3109/03009749609069211
79. Boettcher WG, Bonfiglio M, Hamilton HR, Sheets RF, Smith K. Nontraumatic necrosis of the femoral head; Part 1 — Relation of altered homeostasis to etiology. *J Bone Joint Surg*. 1970;52A:311.
80. DeSeze S, Mazabraud A. La necrose parcellaire de la tete femorale. *Rev Rhum*. 1971;38:1.
81. Martinez-Cordero E. Avascular necrosis of bone in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1992;11(4):443-444. doi: 10.1007/bf02207216
82. Wilde AH, Mankin HJ, Rodman GP. Avascular necrosis of the femoral head in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1970;13(4):445-447. doi: 10.1002/art.1780130414
83. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, et al. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: Prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2023-2028. doi: 10.1093/rheumatology/ker277
84. Tian L, Baek S-H, Jang J, Kim S-Y. Imbalanced bone turnover markers and low bone mineral density in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018;42(7):1545-1549. doi: 10.1007/s00264-018-3902-2
85. Akamatsu Y, Mitsugi N, Hayashi T, Kobayashi H, Saito T. Low bone mineral density is associated with the onset of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Acta Orthopaedica*. 2012;83(3):249-255. doi: 10.3109/17453674.2012.684139
86. Namiranian P, Razavi SZE, Karimi M, Ayati MH. Avascular necrosis in patients recovering from COVID-19. *Am J Med Sci*. 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018
87. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: An update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x
88. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998
89. Dutch COVID & Thrombosis Coalition; Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res*. 2021;199:143-148. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.019
90. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
91. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
92. Agarwala SR. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ*. 2021;14:e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-24210
93. Sulewski A, Sieroń D, Szyluk K, Dąbrowski M, Kubaszewski Ł, Lukoszek D, et al. Avascular necrosis bone complication after active COVID-19 infection: Preliminary results. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1311. doi: 10.3390/medicina57121311
94. Angulo-Ardoy M, Ureña-Aguilera Á. Knee osteonecrosis after COVID-19. *Fam Pract*. 2021;38(Suppl 1):45-47. doi: 10.1093/fampra/cmab063
95. Панин МА, Петросян АС, Хаджихараламбус КХ, Бойко АВ. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):110-117. [Panin MA, Petrosyan AS, Hadjicharalambous KK, Boiko AV. Avascular necrosis of the femoral head after COVID-19: A case series. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(1):110-117 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1687
96. Баракат МФ, Мельцер РИ. Асептический некроз костей как осложнение ковидной инфекции. *Sciences of Europe*. 2022;89:23-25. [Barakat M, Meltzer R. Aseptic bone necrosis as a complication of COVID infection. *Sciences of Europe*. 2022;89:23-25 (In Russ.)].
97. Shetty GM. Double trouble — COVID-19 and the widespread use of corticosteroids: Are we staring at an osteonecrosis epidemic? *Indian J Orthop*. 2022;56(2):226-236. doi: 10.1007/s43465-021-00546-8
98. Wenlong Li. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Orthop Translat*. 2021;31:1-9. doi: 10.1016/j.jot.2021.09.005
99. Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-induced osteonecrosis in COVID-19: A call for caution. *J Bone Miner Res*. 2020;35(9):1828-1829. doi: 10.1002/JBMR.4136

100. Snowden GT, Clement ND, Zhang S, Xue Q, Simpson AHRW. Orthopaedic long COVID – The unknown unknowns. Are we facing a pandemic of avascular necrosis following COVID-19? *Bone Joint Res.* 2022;11(1):10-11. doi: 10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0505
101. Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: a prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A:2145-2151. doi: 10.2106/00004623-200212000-00004
102. Schoch OD, Speich R, Schmid C, Tschopp O, Russi EW, Weder W, et al. Osteonecrosis after lung transplantation: Cystic fibrosis as a potential risk factor. *Transplantation.* 2000;69(8):1629-1632. doi: 10.1097/00007890-200004270-00018
103. Lieberman JR, Roth KM, Elissay P, Dorey FJ, Kobashigawa JA. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty.* 2008;23:90-96. doi: 10.1016/j.arth.2007.01.006
104. Jeon HJ, Kim H, Yang J. Bone disease in post-transplant patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6):452-458. doi: 10.1097/med.0000000000000196
105. Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2000;31(6):1488-1492. doi: 10.1086/317503
106. Permpalung N, Ungprasert P, Summachiwakij S, Leeaphorn N, Knight EL. Protease inhibitors and avascular necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(2):93-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02
107. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine.* 2008;75(2):116-124. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.006
108. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease in bone: From pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996-1013. doi: 10.1002/jbmr.3734
109. Sharareh B, Schwarzkopf R. Dysbaric osteonecrosis. *Clin J Sport Med.* 2015;25(2):153-161. doi: 10.1097/jsm.0000000000000093
110. Barratt DM, Harch PG, Van Meter K. Decompression illness in divers: A review of the literature. *Neurologist.* 2002;8:186-202. doi: 10.1097/00127893-200205000-00005
111. Spira A. Diving and marine medicine review part II: Diving diseases. *J Travel Med.* 1999;6:180-198. doi: 10.1111/j.1708-8305.1999.tb00857.x
112. Lavernia CJ, Sierra RJ, Grieco FR. Osteonecrosis of the femoral head. *J Am Acad Orthop Surg.* 1999;7:250-261. doi: 10.5435/00124635-199907000-00005
113. Pfeifer W. A case of unusual form and origin of bilateral symmetrical osteonecrosis of the femoral & humeral heads. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1957;86:346-349.
114. Wood TJ, Hoppe DJ, Winemaker M, Adili A. Bilateral osteonecrosis of the femoral head during pregnancy following two corticosteroid injections: A case report and review of the literature. *Cureus.* 2016;8(4):e556. doi: 10.7759/cureus.55
115. Turgay T, Aydeniz A. Avascular necrosis of the bilateral femoral head with pregnancy: A case report. *Agri.* 2020;32(4):228-231. doi: 10.5505/agri.2018.59480
116. Hasegawa Y, Iwase T, Iwasada S, Kitamura S, Iwata H. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999;119(1-2):112-114. doi: 10.1007/s004020050370
117. Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: A primer. *Perm J.* 2019;23:18-100. doi: 10.7812/tpp/18-100
118. Zizic TM. Osteonecrosis. *Curr Opin Rheum.* 1991;3:481-489. doi: 10.1097/00002281-199106000-00023
119. Aaron RK, Voisinnet A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: Dose relationships and early diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1240:38-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06218.x
120. Chandler F. Coronary disease of the hip. *J Int Coll Surg.* 1949;11:34-36. doi: 10.1097/00003086-200105000-00002
121. Bauer TW, Stulberg BN. The histology of osteonecrosis and its distinction from histologic artifacts. In: *Bone Circulation and Vascularization in Normal and Pathological Conditions.* 1993;283-292.
122. James J, Steijn-Myagkaya GL. Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia. *J Bone Joint Surg Br.* 1986;68:620-624. doi: 10.1302/0301-620X.68B4.3733842
123. Jones JP, McCarty D. Osteonecrosis. In: *Arthritis and Allied Conditions.* 1985;1356-1373.
124. Kenzora JE. Osteonecrosis. In: *Textbook of rheumatology.* Philadelphia:WB Saunders;1981:1755-1782.
125. Imhof H, Breitenseher M, Trattng S, Kramer J, Hofmann S, Plen H, et al. Imaging of avascular necrosis of bone. *Eur Radiol.* 1997;7(2):180-186. doi: 10.1007/s003300050131
126. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, Orriss IR, Behar J, Arnett TR. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. *Exp Cell Res.* 2006;312(10):1693-1702. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.02.007
127. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, et al. Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(9):1060-1066. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.004
128. Ichiseki T, Ueda Y, Katsuda S, Kitamura K, Kaneuji A, Matsumoto T. Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(3):287-290. doi: 10.1093/rheumatology/kei149
129. Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine.* 2002;69(3):262-269. doi: 10.1016/s1297-319x(02)00391-3
130. Parfitt AM. The mechanism of coupling: A role for the vasculature. *Bone.* 2000;26:319-323. doi: 10.1016/S8756-3282(00)80937-0
131. Phemister DB. Changes in bones and joints resulting from interruption of circulation. *Arch Surg.* 1940;41(2):436-472. doi: 10.1001/archsurg.1940.01210020234023
132. Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;277:98-110. doi: 10.1097/00003086-199204000-00012
133. Korompilias AV, Gilkeson GS, Seaber AV, Urbaniak JR. Hemorrhage and thrombus formation in early experimental osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;386:11-18. doi: 10.1097/00003086-200105000-00003
134. Matsui M, Saito S, Ohzono K, Sugano N, Saito M, Takaoka K, et al. Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;277:61-72.
135. Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Histopathologic alterations of reticular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;342:192-204. doi: 10.1097/00003086-199709000-00027
136. Starklint H, Lausten GS, Arnoldi CC. Microvascular obstruction in avascular necrosis. Immunohistochemistry of 14 femoral heads. *Acta Orthop Scand.* 1995;66:9-12. doi: 10.3109/17453679508994629
137. Hungerford DS. Pathogenetic considerations in ischemic necrosis of bone. *Can J Surg.* 1981;24(6):583-590.
138. Stern B, Glimcher MJ, Goldhaber P. The effect of various oxygen tensions on the synthesis and degradation of bone collagen in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121:869-872. doi: 10.3181/00379727-121-30911
139. Arlet J, Ficat P, Lartigue G, Tran MA. Clinical research on intraosseous pressure in the upper femoral metaphysis and epiphysis in humans. Application to the diagnosis of ischemia and necrosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1972;39:717-723.
140. Camp JF, Colwell CW. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg (Am).* 1986;68(9):1313-1319.
141. Hauzeur JP, Pasteels JL, Orloff S. Bilateral non-traumatic aseptic osteonecrosis in the femoral head. An experimental study of incidence. *J Bone Joint Surg (Am).* 1987;69(8):1221-1225.

142. Lausten GS, Arnoldi CC. Blood perfusion uneven in femoral head osteonecrosis. *Acta Orthop Scand*. 1993;64(5):533-536. doi: 10.3109/17453679308993686
143. Kirer Th, Pedersen NW, Kristensen KD, Starklint H. Intraosseous pressure and oxygen tension in avascular necrosis and osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1990;72:1023-1030. doi: 10.1302/0301-620X.72B6.2246284
144. Ficat RF. Treatment of avascular necrosis of the femoral head. *In The Hip: Proceedings of the Eleventh Open Meeting of the Hip Society*. 1983:279-295.
145. Winet H, Hsieh A, Bao JY. Approaches to study of ischemia in bone. *J Biomed Mater Res*. 1998;43(4):410-421. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199824)43:4<410::aid-jbm8>3.0.co;2-b
146. Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlow I, Stein EM, Park-Min KH. Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med*. 2021;11(10):e526. doi: 10.1002/ctm2.526
147. Kerachian MA, Séguinb C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: A new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114:121-128. doi: 10.1016/j.jsmb.2009.02.007
148. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(3):595-611. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.004
149. Calder JD, Buttery L, Revell PA, Pearse M, Polak JM. Apoptosis – A significant cause of bone cell death in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:1209-1213. doi: 10.1302/0301-620x.86b8.14834
150. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrin Metab*. 2000;85(8):2907-2912. doi: 10.1210/jcem.85.8.6714
151. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Weinstein RS, Manolagas SC. Glucocorticoids and tumor necrosis factor  $\alpha$  increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *J Biol Chem*. 2011;286(52):44326-44335. doi: 10.1074/jbc.M111.283481
152. Moutsatsou P, Kassi E, Papavassiliou AG. Glucocorticoid receptor signaling in bone cells. *Trends Mol Med*. 2012;18(6):348-359. doi: 10.1016/j.molmed.2012.04.005
153. Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma*. 1999;36(1):77-95. doi: 10.3109/02770909909065152
154. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head: Past, present and future. *Clin Orthop Rel Res*. 1992;277:12-21.
155. Frost HM. The etiodynamics of aseptic necrosis of the femoral head. National Institutes of Health;1965.
156. Solomon L. Aseptic necrosis of the femoral head in iron overload. *Osteoporosis Res*. 1974;4:457-461.
157. Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, Frenkel B. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2003;13(2-4):221-235. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v13.i24.140
158. Zhang QL, Lv J, Jin L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res*. 2017;46(6):2141-2148. doi: 10.1177/0300060517700299
159. Zuo W, Guo W, Yu H, Liu P, Zhang QD. Role of junction-mediating and regulatory protein in the pathogenesis of glucocorticoid-induced endothelial cell lesions. *Orthop Surg*. 2020;9999(9999):1-10. doi: 10.1111/os.12680
160. Chikatsu N, Takeuchi Y, Kikuchi T, Fujita N, Tsuruo T, et al. Bone derived vascular endothelial cells: Putative osteoblast progenitors suppress osteoclast-like cell formation in bone marrow cultures. *Bone*. 1998;23(Suppl):S331.
161. Collin-Osdoby P. Role of vascular endothelial cells in bone biology. *J CeUul Biochem*. 1994;55:304-309. doi: 10.1002/jcb.240550306
162. Khoury E, del Puerto G, McAdams J, Nyireddy K, Mathews C, Pun KK, et al. Anatomical and functional associations between endothelial cells and osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1993;8(Suppl):S159.
163. Tsukahara H, Hori C, Hiraoka M, Yamamoto K, Ishii Y, Mayumi M. Endothelin subtype A receptor antagonist induces osteopenia in growing rats. *Metabolism*. 1998;47(11):1403-1407. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90313-4
164. Zaidi M, Alam AS, Bax BE, Shankar VS, Bax CM, Gill JS, et al. Role of the endothelial cell in osteoclast control: New perspectives. *Bone*. 1993;14(2):97-102. doi: 10.1016/8756-3282(93)90234-2
165. Zecchi-Orlandini S, Formigli L, Brandi ML. Relationship between endothelium and bone cells. *Ital J Miner Electrolyte Metab*. 1993;7:147-153.
166. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;2:997-1000. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91013-1
167. Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation*. 1994;90(5):2285-2290. doi: 10.1161/01.cir.90.5.2285
168. Iuchi T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2002;92(1):81-87. doi: 10.1161/01.res.0000050588.35034.3c
169. Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 1998;97:108-112. doi: 10.1161/01.cir.97.1.108
170. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20(II):II11-II17. doi: 10.1002/j.1932-8737.1997.tb00007.x
171. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;20(II):II3-II10. doi: 10.1002/j.1932-8737.1997.tb00006.x
172. Panza J, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation*. 1993;87:1468-1474. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1468
173. Yu QS, Guo WS, Cheng LM, Lu YF, Shen JY, Li P. Glucocorticoids significantly influence the transcriptome of bone microvascular endothelial cells of human femoral head. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(14):1956-1963. doi: 10.4103/0366-6999.160564
174. Chen C, Yang S, Feng Y, Wu X, Chen D, Yu Q, et al. Impairment of two types of circulating endothelial progenitor cells in patients with glucocorticoid-induced avascular osteonecrosis of the femoral head. *Joint Bone Spine*. 2013;80(1):70-76. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.015
175. Yue J, Wan F, Zhang Q, Wen P, Cheng L, Li P, et al. Effect of glucocorticoids on miRNA expression spectrum of rat femoral head microcirculation endothelial cells. *Gene*. 2018;651:126-133. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.057
176. Zha X, Sun B, Zhang R, Li C, Yan Z, Chen J. Regulatory effect of microRNA-34a on osteogenesis and angiogenesis in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res*. 2018;36(1):417-424. doi: 10.1002/jor.23613
177. Zhang YL, Yin JH, Ding H, Zhang W, Zhang CQ, Gao YS. Vitamin K2 prevents glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rats. *Int J Biol Sci*. 2016;12(4):347-358. doi: 10.7150/ijbs.13269
178. Beaulieu E, Morand EF. Role of GILZ in immune regulation, glucocorticoid actions and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:340-348. doi: 10.1038/nrrheum.2011.59
179. Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg*. 1987;206:374-383. doi: 10.1097/00000658-198709000-00016
180. Boss JH, Misselevich I. Osteonecrosis of the femoral head of laboratory animals: The lessons learned from a comparative study of osteonecrosis in man and experimental animals. *Vet Pathol*. 2003;40:345-354. doi: 10.1354/vp.40-4-345
181. van Giezen JJ, Jansen JW. Inhibition of fibrinolytic activity in-vivo by dexamethasone is counterbalanced by an inhibition of platelet aggregation. *Thromb Haemost*. 1992;68:69-73. doi: 10.1055/s-0038-1656320
182. Yang C, Yang S, Du J, Li J, Xu W, Xiong Y. Experimental study of vascular endothelial growth factor gene therapy for avascular necrosis of the femoral head. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2003;23(3):297-299. doi: 10.1007/BF02829520

183. Li X, Jin L, Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int*. 2005;16:101-108. doi: 10.1007/s00198-004-1649-7
184. Harada I. The effects of glucocorticoids on angiogenesis in vitro. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1992;66:763-770.
185. Wolff JE, Guerin C, Laterra J, Bressler J, Indurri RR, Brem H, et al. Dexamethasone reduces vascular density and plasminogen activator activity in 9L rat brain tumors. *Brain Res*. 1993; 604(1-2):79-85. doi: 10.1016/0006-8993(93)90354-p
186. Boss JH. Experimental models of osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*. 2004;9:533-534. doi: 10.1007/s00776-004-0817-0
187. Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:729-735.
188. Chen XC, Weng J, Chen XQ, Du JZ, Zhu MP, Pan YQ, Liu M. Relationships among magnetic resonance imaging, histological findings, and IGF-I in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(9):739-746. doi: 10.1631/jzus.B0820127
189. Ostrum RF; Chao EYS; Bassett CAL, Brighton CT, Einhorn TA, Lucas TS, et al. Bone injury, regeneration and repair. In: Simon SR (ed). *Orthopaedic Basic Science*. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1994:277-323.
190. Kawai K, Tamaki A, Hirohata K. Steroid-induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head. A histochemical and electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am*. 1985; 67(5):755-763.
191. Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG. Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;172:289-295. doi: 10.1097/00003086-198301000-00046
192. Wang GJ, Cui Q, Balian G. The Nicolas Andry award. The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;370:295-310. doi: 10.1097/00003086-200001000-00030
193. Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, et al. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone*. 2002;30(1):185-190. doi: 10.1016/s8756-3282(01)00663-9
194. Jaffe WL, Epstein M, Heyman N, Mankin HJ. The effect of cortisone on femoral and humeral heads in rabbits. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res*. 1972;82:221-228.
195. Hernigou P, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:349-355. doi: 10.1302/0301-620x.81b2.8818
196. Jones JP. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am*. 1985;16:595-633. doi: 10.1016/S0030-5898(20)30431-4
197. Cui Q, Wang GJ, Balian G. Steroid-induced adipogenesis in a pluripotential cell line from bone marrow. *J Bone Joint Surg Am*. 1997; 79(7):1054-1063. doi: 10.2106/00004623-199707000-00012
198. Motomura G, Yamamoto T, Irisa T, Miyanishi K, Nishida K, Iwamoto Y. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *J Rheumatol*. 2008;35(12):2395-2399. doi: 10.3899/jrheum.080324
199. Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Kondo K, Hirota Y, Iwamoto Y. Risk factors for developing osteonecrosis after prophylaxis in steroid-treated rabbits. *J Rheumatol*. 2008;35(12):2391-2394. doi: 10.3899/jrheum.080416
200. Jones JP, Ramirez S, Doty SB. The pathophysiologic role of fat in dysbaric osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;296:256-264. doi: 10.1097/00003086-199311000-00042
201. Wang T, Wang F, Liu T, Sun M, An F, Liu C, et al. OPG/RANKL/RANK gene methylation among alcohol-induced femoral head necrosis in northern Chinese men. *J Orthop Surg Res*. 2021;16(1):223. doi: 10.1186/s13018-021-02356-y
202. Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;431:220-225. doi: 10.1097/01.blo.00001.50568.16133.3
203. Cui Q, Wang Y, Saleh KJ, Wang GJ, Balian G. Alcohol-induced adipogenesis in a cloned bone-marrow stem cell. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(3):148-154. doi: 10.2106/JBJS.F.00534
204. Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, Wang GJ. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: A possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;410:213-224. doi: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83
205. Kenzora JE. Ischemic necrosis of femoral head. Part I. Accumulative cell stress: A hypothesis for the etiology of idiopathic osteonecrosis. *Instr Course Lect*. 1983;32:242-252.
206. Saito S, Inoue A, Ono K. Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head. The histology of 16 femoral heads at the silent stage. *J Bone Joint Surg Br Vol*. 1987;69-B(3):346-351. doi: 10.1302/0301-620x.69b3.3584182
207. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implication: I. Tissue biology. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;138:284-309.
208. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;139:283-312.
209. Wang C, Meng H, Wang Y, Zhao B, Zhao C, Sun W, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse. *Int J Biol Sci*. 2018;14(2):156-164. doi: 10.7150/ijbs.18334
210. Cao HJ, Zheng LZ, Wang N, Wang LY, Li Y, Li D, et al. Src blockage by siRNA inhibits VEGF-induced vascular hyperpermeability and osteoclast activity – An *in vitro* mechanism study for preventing destructive repair of osteonecrosis. *Bone*. 2015;74:58-68. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.060
211. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67:3-9.
212. Liu GB, Li R, Lu Q, Ma HY, Zhang YX, Quan Q, et al. Three-dimensional distribution of cystic lesions in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Translat*. 2019;22:109-115. doi: 10.1016/j.jot.2019.10.010
213. Gao F, Han J, He Z, Li Z. Radiological analysis of cystic lesion in osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop*. 2018;42:1615-1621. doi: 10.1007/s00264-018-3958-z
214. Kawano K, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Baba S, Xu M, et al. Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Bone*. 2020;141:115585. doi: 10.1016/j.bone.2020.115585
215. Chen Y, Miao Y, Liu K, Xue F, Zhu B, Zhang C, et al. Evolutionary course of the femoral head osteonecrosis: Histopathological-radiologic characteristics and clinical staging systems. *J Orthop Translat*. 2021;32:28-40. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.004
216. Wang P, Wang C, Meng H, Liu G, Li H, Gao J, et al. The role of structural deterioration and biomechanical changes of the necrotic lesion in collapse mechanism of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Surg*. 2022;14(5):831-839. doi: 10.1111/os.13277
217. Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M, Yoshikawa H, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res*. 2009;27(5):694-700. doi: 10.1002/jor.20802
218. Hamada H, Takao M, Sakai T, Sugano N. Subchondral fracture begins from the bone resorption area in osteonecrosis of the femoral head: A micro-computerised tomography study. *Int Orthop*. 2018;42:1479-1484. doi: 10.1007/s00264-018-3879-x
219. Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(2):184-187. doi: 10.1302/0301-620X.93B225476
220. Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol*. 2012;83(3):315-323. doi: 10.1016/j.bcp.2011.09.018

221. Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Sonoda K, Hatanaka H, et al. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res*. 2018;36(12):3169-3177. doi: 10.1002/jor.24124
222. Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on the femoral head of osteonecrosis. *Bone*. 2015;81:644-648. doi: 10.1016/j.bone.2015.09.009
223. Yang JW, Koo KH, Lee MC, Yang P, Noh MD, Kim SY, et al. Mechanics of femoral head osteonecrosis using three-dimensional finite element method. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122(2):88-92. doi: 10.1007/s004020100324
224. Moreira CA, Bilezikian JP. Stress fractures: concepts and therapeutics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:525-534. doi: 10.1210/jc.2016-2720
225. Ansari S, Goyal T, Kalia RB, Paul S, Singh S. Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: Role of volumetric assessment. *Hip Int*. 2020;32(5):596-603. doi: 10.1177/1120700020978587
226. Zhao WPLF, Lu QP, Wu ZH, Shi ZC. 3D reconstruction and FEA in the prediction of osteonecrosis collapse of the femoral head. *Chin J Biomed Eng*. 2005;24:784-787.
227. Yu T, Xie L, Zhang Z, Ke X, Liu Y. Prediction of osteonecrosis collapse of the femoral head based on the proportion of the proximal sclerotic rim. *Int Orthop*. 2015;39:1045-1050. doi: 10.1007/s00264-014-2602-9
228. Yu T, Xie L, Chu F. A sclerotic rim provides mechanical support for the femoral head in osteonecrosis. *Orthopedics*. 2015;38:e374-e379. doi: 10.3928/01477447-20150504-53
229. Chen Z, Xu Y, Qi Z, Zho J. The formation and function of the sclerosis rim in the femoral head: A biomechanical point of view. *Med Eng Phys*. 2015;37:1125-1132. doi: 10.1016/j.medengphy.2015.09.005
230. Bullough PG, DiCarlo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(6):412-420. doi: 10.1136/ard.49.6.412
231. Volokh KY, Yoshida H, Leali A, Fetto JF, Chao EY. Prediction of femoral head collapse in osteonecrosis. *J Biomech Eng*. 2006;128:467-470. doi: 10.1115/1.2187050
232. Daniel M, Herman S, Dolinar D, Igljic A, Sochor M, Kralj-Igljic V. Contact stress in hips with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;447:92-99. doi: 10.1097/01.blo.0000203472.88926.c8
233. Kato S, Yamada H, Terada N, Masuda K, Lenz ME, Morita M, et al. Joint biomarkers in idiopathic femoral head osteonecrosis: comparison with hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1518-1523.

**Бялик В.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

**Макаров М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

**Бялик Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

**Макаров С.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

**Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

**Нестеренко В.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

**Черникова А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

**Капитонов Д.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0454-0974>

**Горелова А.И.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5068-3536>