

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОНЕКРОЗА

М.А. Панин, Н.В. Загородний, Н.Н. Карчевный, И.А. Садков, А.С. Петросян, А.Р. Закирова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,

ГБУЗ «Городская клиническая больница №17 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, РФ

Нетравматический остеонекроз головки бедренной кости — одна из ведущих причин утраты функции тазобедренного сустава у пациентов молодого возраста. На поздних стадиях данного заболевания единственным средством, позволяющим вернуть пациенту двигательную активность, является эндопротезирование тазобедренного сустава.

Представленный обзор литературы содержит систематический анализ наиболее значимых причин данного заболевания (длительный прием кортикостероидных препаратов, злоупотребление алкоголем, тромбофилии). Рассмотрены патогенетические механизмы нарушения васкуляризации головки бедренной кости. В последние десятилетия фундаментальные генетические исследования позволили установить, что в основе патогенеза остеонекроза головки бедренной кости лежат полиморфизмы генов, обеспечивающих коагуляционный каскад, и нарушения ангиогенеза.

Ключевые слова: остеонекроз, асептический некроз, ангиогенез, сосудистый коллапс, остеогенез, адипогенез, полиморфизмы генов.

Modern View on Pathogenesis of Non Traumatic Osteonecrosis

M.A. Panin, N.V. Zagorodniy, N.N. Karchebnyi, I.A. Sadkov, A.S. Petrosyan, A.R. Zakirova

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow City Clinical Hospital # 17, Moscow, Russia

Non traumatic osteonecrosis of the femoral head is one of the leading causes of hip function loss in young patients. At the late stages of this disease the only way to restore motor activity is total hip arthroplasty.

Literature review presents the systematic analysis of the most significant causes of this disease (long-term intake of corticosteroids, alcohol abuse, thrombophilia). Pathogenetic mechanisms of femoral head vascularization disturbance are considered. In recent decades the fundamental genetic studies enabled to establish that pathogenesis of femoral head osteonecrosis is based on the polymorphisms of genes that ensure coagulation cascade, and angiogenesis disturbance.

Key words: osteonecrosis, aseptic necrosis, angiogenesis, vascular collapse, polymorphisms of genes.

Нетравматический остеонекроз (НО) головки бедренной кости продолжает представлять актуальную проблему для травматологов, а также для пациентов, у 80% из которых в отсутствие адекватного лечения развивается полный коллапс головки бедра [1]. Данный обзор содержит систематический анализ наиболее значимых причин НО.

Некоторые из этих причин хорошо известны: длительное применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, системная красная волчанка, серповидноклеточная анемия, болезнь Legg–Calve–Perthes, ионизирующая радиация, цитотоксические агенты. Среди реже встречающихся причин НО следует отметить болезнь Gaucher, дисбаризм (высотная болезнь), ВИЧ-инфекцию, гиперлипидемию, панкреатит, подагру. Возможно также прямое поражение сосудов головки бедренной кости васкулитами, радиационным воздействием, химическими агентами.

Первым, кто предположил, что причинами «асептического некроза» могут быть переломы, эндопротезирование, радиация, сосудистая обструкция вследствие тромбоза/эмболии, был аме-

риканский хирург D.B. Phemister [2]. Позже НО стали рассматривать исключительно как «сосудистую проблему»; некоторые исследователи считали, что причина НО — различные васкулиты. В значительной мере это подтвердилось дальнейшими исследованиями. Так, F. Chandler считал, что в основе НО лежат «внекостные» сосудистые эмболии, введя термин «коронарная болезнь головки бедра» [3]. Проведя микроангиографическое исследование 31 головки бедра при идиопатическом остеонекрозе, T. Atsumi и соавт. обнаружили внекостное нарушение кровообращения в поверхностных ветвях артерий наряду с компенсаторными ангиогенезом и гипертрофией существующей сосудистой сети. Авторами также отмечено отсутствие признаков ревазуляризации в зонах повышенной нагрузки при наличии субхондрального коллапса кровообращения [4]. M. Glimcher и соавт. [5], изучив 150 головок бедренных костей при НО, напротив, не выявили признаков компенсаторного кровообращения, утверждая, что причиной гибели клеток головки бедра являлся метаболический синдром.

Патогенетические механизмы, приводящие к нарушению кровообращения в головке бедренной кости при указанных выше заболеваниях, вероятно, мультифакториальны. Механическое препятствие току крови, тромботическая окклюзия сосудов, экстравазкулярная компрессия — три основных механизма, лежащих в основе развития НО [6]. Немаловажная роль уделяется взаимодействию между генетической предрасположенностью к нарушениям гемодинамики и факторами внешней среды [7]. У большинства пациентов с НО головки бедренной кости наблюдается сочетание неблагоприятных внешних факторов риска с наследственными, такими как гиперкоагуляция, гемоглобинопатии, нарушения ангиогенеза, оксидативный стресс.

Не вызывает сомнения, что финальным этапом патогенеза НО, независимо от причины, является снижение васкуляризации головки бедренной кости, вследствие чего развивается ее ишемия, а в дальнейшем — деструкция [8]. Причины нарушения васкуляризации различны. Сосудистая окклюзия может быть вызвана локальным тромбозом, жировой эмболией, аномальными формами эритроцитов, пузырьками азота [9]. К компрессии, а следовательно, сужению просвета как артерий, так и вен может приводить экстравазация крови, жира, клеточных элементов костного мозга. Клетки костной ткани могут оставаться жизнеспособными, если имеется адекватное коллатеральное кровоснабжение. Несмотря на то что кость кровоснабжается относительно богато, распределение мелких сосудов бывает неравномерным, вследствие чего отдельные участки кости испытывают недостаток кровоснабжения. В случае, когда нарушение притока крови становится критическим, морфологические деструктивные процессы в кости развиваются единообразно независимо от причины, приведшей к ишемии.

В первые 72 ч после сосудистого коллапса никаких гистологических признаков разрушения кости не обнаруживается [5]. Исследование костного мозга выявляет некроз гемопоэтических, эндотелиальных клеток и липоцитов. Остеоциты атрофируются и погибают, растет число пустых лакун. Внеклеточные лизосомы «закисляют» окружающие ткани, так как из погибающих липоцитов высвобождаются свободные жирные кислоты, которые, взаимодействуя с экстрацеллюлярным кальцием, превращаются в нерастворимые мыла. Сопутствующее увеличение содержания воды в желтом костном мозге возможно выявить при МРТ. Омыленные жиры и другие некротизированные зоны постепенно кальцифицируются и по мере прогрессирования процесса могут быть выявлены при рентгенографии. Гибель клеток служит толчком для процессов репарации. Воспалительный каскад, инициируемый оставшимися жизнеспособными тканями, ведет к сосудистому фиброзу в зоне гибели клеток. Сосуды пенетрируют медуллярные каналы губчатого вещества кости и гаверсовы каналы

кортикального слоя. Рядом с прорастающими сосудами определяются примитивные мезенхимальные клетки, которые дифференцируются в остеобласты и остеокласты. Незрелая рыхлая кость пенетрирует сетчатую структуру погибших трабекул, постепенно замещая нежизнеспособные трабекулярные структуры, как бы наполняя на них. К сожалению, вновь образовавшаяся костная ткань не обладает такой структурной целостностью, которой должна обладать полноценная кость головки бедра, что приводит к разрушению субхондральной зоны, которая не выдерживает нагрузок. В конечном счете эти процессы вызывают разрушение хряща головки бедренной кости и тяжелый артрит тазобедренного сустава. Кроме того, снижается минеральная плотность сохранившихся участков жизнеспособной кости, так как в процессе заболевания двигательная активность пациента снижается [5].

Стероидиндуцированный остеонекроз
Впервые взаимосвязь длительного приема больших доз кортикостероидов и НО была описана в 1957 г. [10]. Частота НО возрастает параллельно росту числа больных, которым назначают кортикостероиды при системных заболеваниях, после трансплантации органов. Из 30 млн американцев, постоянно принимающих глюкокортикоиды, около 40% страдает НО различной степени тяжести [11]. Глюкокортикоиды — наиболее частая причина НО. Риск заболевания у данного контингента пациентов в 20 раз превышает таковой в популяции [1]. Предварительные исследования показали, что прием гормонов в дозе 25–40 мг/сут — значимый фактор риска НО головки бедра пациентов с трансплантированной почкой и системной красной волчанкой [12, 13].

Считается, что развитие стероидиндуцированного НО обусловлено окклюзией мелких сосудов жировыми эмболами и повышением сосудистого сопротивления в ответ на повышение внутрикостного давления, связанного с жировой инфильтрацией при приеме гормонов. Исследования подтверждают нарушения метаболизма липидов у людей и животных в эксперименте на фоне приема больших доз кортикостероидов [14]. У лабораторных животных ятрогенный гиперкортицизм приводил к гипертрофии адипоцитов, гиперлипидемии, жировой дистрофии печени, системной жировой эмболии. Однако, несмотря на отек костного мозга и его жировое перерождение, признаков некроза кости у крыс не отмечалось. В то же время при аналогичных условиях эксперимента у крыс остеонекроз развивался, что, вероятно, связано с различными биомеханизмами движения в тазобедренном суставе у двуногих и четвероногих [15].

Исследования на мышах продемонстрировали, что дексаметазон приводит к дифференциации стволовых клеток костного мозга в адипоциты, что подавляет остеогенез [16]. Гипертрофия жировых клеток определялась также при гистологическом исследовании участков головки бедренной кости людей, принимавших дексаметазон в течение

5 дней [17]. Дексаметазон ингибирует экспрессию коллагена (тип I) и остеокальцина, подавляя дифференциацию стволовых клеток костного мозга в остеобласты. Установлено, что терапия преднизолоном уменьшает плотность костной ткани за счет снижения удельного веса ее трабекулярных компонентов. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные у людей со стероидиндуцированным остеонекрозом, продемонстрировали низкий пролиферативный потенциал, что, вероятно, и объясняет низкую способность кости к регенерации у данных больных [18, 19].

Препараты статины (Lovastatin) при воздействии на культуру клеток ингибируют адипогенез и экспрессию жироспецифических генов на фоне воздействия кортикостероидами. Кроме того, препараты, снижающие уровень липидов, препятствуют ингибирующему эффекту стероидов на экспрессию генов, ответственных за функции остеобластов [15]. Данные факты установлены как *in vitro*, так и *in vivo*.

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно заключить, что стероидиндуцированный НО развивается вследствие накопления избыточного количества жира в костном мозге и повышения внутрикостного давления. В качестве другого (возможно, параллельно происходящего) механизма патогенеза следует рассматривать патологическую дифференциацию стволовых клеток костного мозга в адипоциты, вследствие чего резко обедняется пул мезенхимальных клеток, трансформирующихся в остеобласты. В результате утрачивается способность кости к регенерации и ремоделированию зон некроза. Механизмы, с помощью которых мезенхимальные стволовые клетки под воздействием кортикостероидов развиваются по пути адипогенеза (а не остеогенеза!), изучен на молекулярном уровне. Гамма-рецептор активатора пероксисомы (PPAR-гамма) и основной сдерживающий фактор *al(Cbfa1)* — транскрипционные агенты, которые играют ключевую роль в дифференциации плюрипотентных клеток в адипоциты или остеобласты соответственно. Дексаметазон повышает экспрессию мРНК для PPAR-гамма и снижает экспрессию мРНК для *Cbfa1*. Эти факты подтверждают гипотезу о том, что дексаметазон усиливает адипогенез и ингибирует остеогенез. Кроме того, дополнительно показано, что дексаметазон нарушает ангиогенез за счет супрессии продукции вазоэндотелиального фактора роста (VEGF). В эксперименте показано, что через 24 ч инкубации остецитов головки бедра с дексаметазоном резко снижается активность VEGF [20]. В то же время T. Kabata и соавт. [21] на модели стероидиндуцированного остеонекроза у кроликов констатировали повышение активности VEGF через 3 сут после начала лечения дексаметазоном, т. е. в условиях *in vitro* и *in vivo* VEGF продемонстрировали разную активность.

Таким образом, с большой долей вероятности можно утверждать, что в основе стероидиндуциро-

ванного НО лежит перенаправленность дифференциации остеопрогениторных клеток в сторону адипогенеза на фоне супрессии ангиогенного фактора роста.

В экспериментальной работе на свиньях W. Drescher и соавт. изучили влияние метилпреднизолона и вазоактивных препаратов на эпифизальные артерии головки бедренной кости. Показано, что при параллельном использовании гормонов и сосудистых препаратов повышается уровень эндотелина-1 и снижается концентрация брадикинина по сравнению с группой контроля (без гормонов). Так как эндотелин-1 является вазоконстриктором, а брадикинин — вазодилататором, авторы сделали правомочный вывод: метилпреднизолон в сочетании с вазоактивными препаратами приводит к вазоконстрикции [22]. Данное исследование подтверждает гипотезу о том, что патогенез стероидиндуцированного НО головки бедренной кости связан с нарушением ее кровоснабжения.

Ишемия и связанная с ней реперфузия головки бедренной кости также вносят вклад в патогенез НО. Следуя данной гипотезе, W. Drescher и соавт. оценили влияние кратковременного лечения стероидными гормонами в высоких дозах на реперфузию головки бедра после смоделированной ишемии у свиней [23]. Установлено, что на уровень реперфузии в кости после ишемии метилпреднизолон влияния не оказывал в отличие от контрольной группы. Несмотря на это, базальный уровень кровоснабжения головки бедра был значительно ниже у свиней, получавших метилпреднизолон.

«Критические» дозы и длительность воздействия кортикостероидов, необходимые для развития остеонекроза, на сегодняшний день окончательно не установлены. Вероятно, наибольшее значение имеет сывороточная концентрация кортикостероидов, а не суммарная доза и продолжительность терапии. Установлена взаимосвязь развития НО бедренной кости с суммарной суточной дозой кортикостероидов [24]. В большинстве случаев заболевание развивается при приеме высоких доз гормонов в течение 1 месяца и более; значительно реже НО бедренной кости возникает при кратковременных (менее месяца) курсах гормональной терапии. Изменения бедренной кости по данным МРТ тазобедренного сустава выявляются уже по прошествии 3 мес после начала высокодозированной терапии кортикостероидами [25]. Эти изменения предшествуют клинической картине НО.

M. Zaidi и соавт. предположили, что адренокортикотропный гормон (АКТГ) может противодействовать влиянию метилпреднизолона, приводящего к некрозу головки бедренной кости [26]. В предварительном исследовании установлено, что при активации АКТГ-рецепторов на остеобластах усиливается их пролиферация [27]. На *in vivo* модели остеонекроза головки бедра (кролики) изучен эффект применения АКТГ на фоне лечения преднизолоном (deromedrol). Тяжесть остеонекроза у кроликов, получавших АКТГ, значительно сни-

зилась по сравнению с контрольной группой (без АКГГ). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, при применении АКГГ плотность костной ткани была более высокой. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения исследований с целью выявления факторов, способных нивелировать неблагоприятное влияние кортикостероидов на структуру костной ткани.

Алкогольиндуцированный остеонекроз. К. Matsuo и соавт. еще в 1988 г. было доказано увеличение риска НО головки бедренной кости у людей, потребляющих более 400 мл алкоголя в неделю [28]. Исследования *in vitro* (стромальные клетки костного мозга мышей и кроликов) продемонстрировали, что алкоголь дозозависимо индуцирует дифференциацию плюрипотентных клеток в адипоциты [29]. Алкогользависимое повышение уровня триглицеридов и холестерина в сыворотке приводит к жировой инфильтрации печени и костного мозга. В субхондральных зонах головки бедренной кости наблюдалась гипертрофия и пролиферация жировых клеток. Внутриклеточное встраивание триглицеридов в остециты приводило к кариопикнозу (сморщиванию), вследствие чего в основной группе микроскопически наблюдалась картина «пустых» остецитных лакун, тогда как в контрольной группе подобных изменений не было ни в одном наблюдении. В группе животных, получавших алкоголь, выявлялось внутриклеточное отложение липидов, что приводило к гибели остецитов. Клетки, пораженные алкоголем, демонстрировали низкую активность щелочной фосфатазы и низкую экспрессию остеокальцина (наиболее значимый маркер остеогенеза). Подобно кортикостероидам алкоголь усиливает адипогенез и снижает интенсивность остеогенеза. В отличие от стероидов алкоголь, поражая клетки, не повышает экспрессию PPAR-γ (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором — фактор транскрипции), т. е. алкоголь воздействует на метаболизм жирных кислот иначе, чем стероиды.

Y. Wang и соавт., проведя *in vitro* и *in vivo* исследования, предположили, что пуэария (травянистое растение, изофлавоноид), обладающая антиоксидантным и антитромботическим эффектом, способна предотвратить алкогольиндуцированный остеонекроз [19]. В культуре клеток, подвергнутой воздействию алкоголя в течение 21 дня, при применении пуэарии снижалась экспрессия гена, запускающего адипогенез. Авторы сделали вывод, что ингибирующий эффект пуэарии на адипогенез ведет к преимущественной дифференциации клеток костного мозга в остециты, а не в адипоциты.

В работе [30] исследовались клетки костного мозга 33 пациентов, полученные при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава при алкогольиндуцированном остеонекрозе и при переломах [30]. В мезенхимальных клетках костного мозга, полученных у больных с НО, уровень остеогенной дифференциации был значительно ниже,

чем в клетках пациентов с переломами головки и шейки бедра.

Y. Chao и соавт. предположили, что на риск развития алкогольиндуцированного остеонекроза могут указывать некоторые генетические полиморфизмы [31]. Ряд полиморфизмов энзимов, обеспечивающих метаболизм алкоголя, был изучен у пациентов-алкоголиков на предмет выявления повышенного риска НО головки бедра, панкреатита и цирроза печени. Установлено, что встречаемость различных аллелей генов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы различалась у алкоголиков, страдавших указанными выше заболеваниями, и у относительно здоровых. Следовательно, при алкоголизме риск тяжелых осложнений обусловлен особенностями функционирования ферментов, обеспечивающих метаболизм алкоголя.

Тромбофилии и остеонекроз. J. Paul-Jones в 1992 г. впервые предположил, что причиной НО головки бедра являются гиперкоагуляция и внутрисосудистое свертывание крови [32]. Тромботическая окклюзия сосудов микроциркуляторного русла может развиваться на фоне врожденной тромбофилии, нарушений фибринолиза и антифосфолипидного синдрома. Дополнительными неблагоприятными факторами, способствующими НО, являются внешние воздействия, преморбидные состояния, такие как гиперлипидемия, реакции гиперчувствительности, высвобождение большого количества тромбопластина во время беременности, злокачественные опухоли, воспалительные заболевания. Все они могут вносить свой вклад в патогенез НО у индивидуумов с наследственной предрасположенностью к микротромбозам [33, 34].

A. Bjorkman и соавт. [35], проанализировав 63 взрослых больных с остеонекрозом головки бедренной кости, установили, что у пациентов с так называемым идиопатическим некрозом значительно чаще, чем при стероид- и алкогольиндуцированном НО и у здоровых людей, встречались мутации фактора V Лейдена и гена протромбина 20210A. Это подтверждается и данными C. Zalavras и соавт. [36], выявившими мутацию фактора V Лейдена у 18% больных с НО головки бедренной кости против 4,6% у здоровых людей.

Показана также взаимосвязь недостатка протеина С и протеина S, ведущего к тромбофилии, с НО головки бедренной кости [37]. L. Jones и соавт. изучили 45 проб крови больных с НО, у 5 из которых не было ни одного из известных факторов риска остеонекроза. Авторами показано, что у пациентов с НО втрое чаще встречались аномалии генов, способствующих антикоагуляции, чем у здоровых людей. При этом у всех 5 больных без установленных факторов риска имели место неблагоприятные сочетания полиморфизмов генов антикоагуляции [6]. W. Chen и соавт. проанализировали анамнез двух семей с аутосомно-доминантным остеонекрозом головки бедренной кости. Было выявлено наличие мутаций генов протеина С, протеина S, PAI-1

в 2q13-q14, 3q11.1-q11.2 и 7q21.3-q22 сегментах хромосом соответственно [38]. Н. Pierre-Jacques и соавт. обнаружили семейный гетерозиготный дефицит протеина S у больного с мультифокальным остеонекрозом [39].

Серьезную работу в данном направлении провели С. Glueck и соавт. [40], подтвердив роль гиперкоагуляции в развитии НО головки бедра. У 36 пациентов с НО были выявлены неблагоприятные сочетания полиморфизмов генов прокоагулянтного звена: повышение активности гена активатора плазминогена (PAI-1), метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR), гомоцистеина и др. по сравнению с группой контроля. В той же когорте пациентов теми же авторами с лечебной целью назначался низкомолекулярный гепарин (эноксапарин). Было показано, что эноксапарин предотвращает прогрессирование остеонекроза у пациентов с ранними стадиями заболевания [41]. J. Chang и соавт. отметили, что мутация гена MTHFR повышает риск НО головки бедра в корейской популяции [42].

В итоге на сегодняшний день не вызывает сомнения, что генетические аномалии и наследственные заболевания, приводящие к активации прокоагулянтного звена гемостаза, ассоциированы с повышенным риском остеонекроза.

Другие генетические нарушения и остеонекроз. С. Glueck и соавт. продемонстрировали, что вариант гено типа T-786C *Drosophilanitrice - oxidesynthase* (dNOS) снижает активность оксида азота — промотора ангиогенеза, формирования костной ткани и ингибитора агрегации тромбоцитов. Данный вариант гено типа выявлен у 22% больных с идиопатическим остеонекрозом против 5% в группе контроля [7, 43]. Сходные данные получены К. Коо и соавт. [44], которые установили высокую частоту определенных полиморфизмов гена синтазы оксида азота у пациентов с НО головки бедра.

J. Hong и соавт. оценили однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism — SNP) трансферрина (Тф), вазоэндотелиального фактора роста С (VEGF-C), стероидного регуляторного элемента связывания протеинов (IGFBP3), энзима, конвертирующего ангиотензин I (ACE), у 300 здоровых людей и у 450 больных с НО. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм R2453839S гена IGFBP3 достоверно ассоциируется с остеонекрозом, а полиморфизмы гена ACE увеличивают риск прогрессирования НО, индуцированного стероидами. Удивительно, но оказалось, что полиморфизмы рецепторов с доменом, содержащим киназную вставку (KDR), и гена нейротропина-1 обуславливают снижение риска НО [45]. В поисках однонуклеотидных полиморфизмов, повышающих риск НО, Т. Kim и соавт. исследовали некоторые их сочетания в корейской популяции [46]. Авторами было установлено, что неблагоприятными в плане развития/прогрессирования являются полиморфизмы генов SREBP-2 [46], 23 рецептора интерлейкина [47], аннексина [48], каталазы [49], вазоэндотелиального фактора роста [50]. X. Dai и соавт. показа-

ли, что полиморфизмы генов ингибитора тканевого фактора (естественный антикоагулянт) повышают риск развития остеонекроза [51]. Помимо упомянутых выше генов развитию остеонекроза могут способствовать полиморфизмы рецептора витамина D, гена тимидилатсинтазы и коллагена A1, тип II [52]. Не у всех пациентов, длительно принимающих стероиды в высоких дозах, развивается остеонекроз головки бедренной кости. Т. Asano и соавт. объясняют данный феномен различиями в метаболизме лекарственных препаратов у разных людей [53, 54]. Авторами было обследовано 136 пациентов после пересадки почки, которым назначались большие дозы гормонов. Была установлена четкая взаимосвязь между наличием специфических нуклеотидных полиморфизмов гена, кодирующего транспорт Р-гликопротеина, и резистентностью к НО. Р-гликопротеин играет значительную роль в адсорбции и расщеплении лекарств. При этом известно, что биодоступность иммуносупрессивных лекарственных препаратов определяется активностью Р-гликопротеина: если она высока, то клиренс принимаемых кортикостероидов увеличивается, а их уровень в сыворотке крови соответственно снижается. Более того, установлено, что у людей с генотипом C3435TT (полиморфизм гена, кодирующего Р-гликопротеин) значительно выше активность Р-гликопротеина и значительно ниже частота остеонекроза. Таким образом, авторами доказана генетическая связь между НО, индуцированным кортикостероидами, и генотипом C3435TT.

W. He и K. Li установлено, что полиморфизм гена ABCB1, модулирующего внутриклеточный захват глюкокортикоидов, возможно, ассоциирован со стероидиндуцированным НО [55]. При сравнении пациентов с длительным приемом кортикостероидов и контрольной группы авторы выявили взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом G2677T/A и развитием стероидиндуцированного НО.

Таким образом, проведенные в последние десятилетия фундаментальные генетические исследования позволяют с уверенностью говорить, что в основе патогенеза остеонекроза головки бедренной кости лежат полиморфизмы генов ферментов метаболизма стероидов и алкоголя, а также генов, обеспечивающих коагуляционный каскад; изучены некоторые аспекты нарушений ангиогенеза, метаболизма, воспалительного ответа при остеонекрозе.

В то же время следует признать, что точный патогенез НО не до конца понятен, в связи с чем затруднен поиск мер эффективной профилактики и/или лекарственной терапии данного заболевания. К сожалению, на сегодняшний день в основном с эффектом применяются хирургические методы лечения: разгружающая остеотомия, васкуляризованные костные аутоотрансплантаты, эндопротезирование тазобедренного сустава [8, 56, 57]. В то же время многообещающими в плане профилактики и лечения НО являются выявленные эффекты статинов и низкомолекулярных гепаринов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Sakaguchi M., Tanaka T., Fukushima W. et al. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J. Orthop. Sci.* 2010; 15 (2): 185-91. doi: 10.1007/s00776-009-1439-3.
2. Phemister D.B. Repair of bone in the presence of aseptic necrosis resulting from fractures, transplantations, and vascular obstruction. 1930. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005; 87 (3): 672.
3. Chandler F.A. Coronary disease of the hip. 1949. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001; (386): 7-10.
4. Atsumi T., Kuroki Y., Yamano K. A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989; (246): 186-94.
5. Glimcherand M.J., Kenzora J.E. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae; comments on treatment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1979; (140): 273-312.
6. Jones L.C., Mont M.A., Le T.B. et al. Procoagulants and osteonecrosis. *J. Rheumatol.* 2003; 30 (4): 783-91.
7. Glueck C.J., Freiberg R.A., Oghene J. et al. Association between the T-786C eNOS polymorphism and idiopathic osteonecrosis of the head of the femur. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007; 89 (11): 2460-8. doi: 10.2106/jbjs.f.01421.
8. Lieberman J.R., Berry D.J., Mont M.A. et al. Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century. *Instr. Course Lect.* 2003; 52: 337-56.
9. Jones J.P. Jr. Alcoholism, hypercortisonism, fat embolism and osseous avascular necrosis. 1971. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001; (393): 4-12.
10. Kemper J.W., Baggenstoss A.H., Slocumb C.H. The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1957; 46 (5): 831-51.
11. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S. et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin. Rheumatol.* 2002; 21 (4): 299-303.
12. Inoue S., Horii M., Asano T. et al. Risk factors for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J. Orthop. Sci.* 2003; 8 (6): 751-6. doi: 10.1007/s00776-003-0716-9.
13. Nagasawa K., Tada Y., Koarada S. et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus.* 2005; 14 (5): 385-90. doi: 10.1191/0961203305lu2103oa.
14. Warner J.P., Philips J.H., Brodsky G.L., Thornhill T.S. Studies of nontraumatic osteonecrosis. Manometric and histologic studies of the femoral head after chronic steroid treatment: an experimental study in rabbits. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1987; (225): 128-40.
15. Cui Q., Wang G.J., Su C.C., Balian G. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; (344): 8-19.
16. Yin L., Li Y.B., Wang Y.S. Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis. *Chin. Med. J.* 2006; 119 (7): 581-8.
17. Kitajima M., Shigematsu M., Ogawa K. et al. Effects of glucocorticoid on adipocyte size in human bone marrow. *Med. Mol. Morphol.* 2007; 40 (3): 150-6. doi: 10.1007/s00795-007-0367-6.
18. Wang B.L., Sun W., Shi Z.C. et al. Decreased proliferation of mesenchymal stem cells in corticosteroid-induced osteonecrosis of femoral head. *Orthopedics.* 2008; 31 (5): 444.
19. Wang Y., Yin L., Li Y. et al. Preventive effects of puerarin on alcohol-induced osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466 (5): 1059-67. doi: 10.1007/s11999-008-0178-7.
20. Varoga D., Drescher W., Pufe M. et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor in glucocorticoid-related osteonecrosis of the femoral head. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009; 467 (12): 3273-82. doi: 10.1007/s11999-009-1076-3.
21. Kabata T., Matsumoto T., Yagishita S. et al. Vascular endothelial growth factor in rabbits during development of corticosteroid-induced osteonecrosis: a controlled experiment. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (12): 2383-90. doi: 10.3899/jrheum.070838.
22. Drescher W., Bunger M.H., Weigert K. et al. Methylprednisolone enhances contraction of porcine femoral head epiphyseal arteries. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; (423): 112-7.
23. Drescher W., Schneider T., Becker C. et al. Effect of methylprednisolone on reperfusion after femoral head ischemia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002; (402): 270-7.
24. Felson D.T., Anderson J.J. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet.* 1987; 1 (8538): 902-6.
25. Iida S., Harada Y., Shimizu K. et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (3): 735-43. doi: 10.2214/ajr.174.3.1740735.
26. Zaidi M., Sun L., Robinson L.J. et al. ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* 2010; 107 (19): 8782-7. doi: 10.1073/pnas.0912176107.
27. Zhong Q., Sridhar S., Ruan L. et al. Multiple melanocortin receptors are expressed in bone cells. *Bone.* 2005; 36 (5): 820-31. doi: 10.1016/j.bone.2005.01.020.
28. Matsuo K., Hirohata T., Sugioka Y. et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1988; (234): 115-23.
29. Wang Y., Li Y., Mao K. et al. Alcohol induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003; (410): 213-24. doi: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83.
30. Suh K.T., Kim S.W., Roh H.L. et al. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; 431: 220-5.
31. Chao Y.C., Wang S.J., Chu H.C. et al. Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol Alcohol.* 2003; 38 (5): 431-6.
32. Paul-Jones J.Jr. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1992; (277): 41-53.
33. Al-Mousawi F.R., Malki A.A. Managing femoral head osteonecrosis in patients with sickle cell disease. *Surgeon.* 2007; 5 (5): 282-9.
34. Mukisi M.M., Bashoun K., Burny F. Sickle-cell hip necrosis and intraosseous pressure. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2009; 95 (2): 134-8. doi: 10.1016/j.otsr.2009.01.001.
35. Bjorkman A., Svensson P.J., Hillarp A. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; (425): 168-72.
36. Zalavras C.G., Vartholomatos G., Dokou E., Malizos K.N. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004; (422): 251-5.
37. Glueck C.J., Freiburg R., Tracy T. et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteoporosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1997; 334: 43-56.

38. Chen W.M., Liu Y.F., Lin M.W. et al. Autosomal dominant avascular necrosis of femoral head in two Taiwanese pedigrees and linkage to chromosome 12q13. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75 (2): 310-7. doi: 10.1086/422702.
39. Pierre-Jacques H., Glueck C.J., Mont M.A., Hungerford D.S. Familial heterozygous protein-S deficiency in a patient who had multifocal osteonecrosis: a case report. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1997; 79 (7): 1079-84.
40. Glueck C.J., Freiberg R.A., Fontaine R. N. et al. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001; (386): 19-33.
41. Glueck C.J., Freiberg R.A., Sieve L., Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2005; (435): 164-70.
42. Chang J.D., Hur M., Lee S.S. et al. Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466 (5): 1041-6. doi: 10.1007/s11999-008-0147-1.
43. Glueck C.J., Freiberg R.A., Boppana S., Wang P. Thrombophilia, hypofibrinolysis, the eNOS T-786C polymorphism, and multifocal osteonecrosis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2008; 90 (10): 2220-9. doi: 10.2106/JBJS.G.00616.
44. Koo K.H., Lee J.S., Lee Y.J. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J. Orthop. Res.* 2006; 24 (8): 1722-8.
45. Hong J., Kim T., Kim H. et al. Genetic association of angiogenesis- and hypoxia-related gene polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head. *Exp. Mol. Med.* 2010; 42 (5): 376-385. doi: 10.3858/emmm.2010.42.5.039.
46. Kim T.H., Baek J.I., Hong J.M. et al. Significant association of SREBP-2 genetic polymorphisms with avascular necrosis in the Korean population. *BMC Med. Genet.* 2008; 9: 94. doi: 10.1186/1471-2350-9-94.
47. Kim T.H., Hong J.M., Oh B. et al. Association of polymorphisms in the Interleukin 23 receptor gene with osteonecrosis of femoral head in Korean population. *Exp. Mol. Med.* 2008; 40 (4): 418-26.
48. Kim T.H., Hong J.M., Shin E.S. et al. Polymorphisms in the Annexin gene family and the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Bone.* 2009; 45 (1): 125-31. doi: 10.1016/j.bone.2009.03.670.
49. Kim T.H., Hong J.M., Oh B. 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): 1060-6. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.004.
50. Kim T.H., Hong J.M., Lee J.Y. et al. Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16 (3): 287-91.
51. Dai X.L., Hong J.M., Oh B. et al. Association analysis of tissue factor pathway inhibitor polymorphisms and haplotypes with osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Mol. Cells.* 2008; 26 (5): 490-5.
52. Hadjigeorgiou G., Dardiotis E., Dardioti M. et al. Genetic association studies in osteonecrosis of the femoral head: mini review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2008; 37 (1): 1-7. doi: 10.1007/s00256-007-0393-2.
53. Asano T., Takahashi K.A., Fujioka M. et al. Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J. Orthop. Sci.* 2003; 8 (3): 329-33. doi: 10.1007/s10776-003-0646-7.
54. Asano T., Takahashi K.A., Fujioka M. et al. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics.* 2003; 13 (11): 675-82. doi: 10.1097/01.fpc.0000054135.14659.65
55. He W., Li K. Incidence of genetic polymorphisms involved in lipid metabolism among Chinese patients with osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop.* 2009; 80 (3): 325-9. doi: 10.3109/17453670903025378.
56. Jones L.C., Hungerford D.S. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004; 16 (4): 443-9.
57. Mont M.A., Marulanda G.A., Jones L.C. et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88 (3): 16-26. doi: 10.2106/jbjs.f.00457.

Сведения об авторах: Панин М.А. — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН; Загородный Н.В. — член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии РУДН; Карчевный Н.Н. — канд. мед. наук, зав. отделением травматологии ГКБ № 17; Садков И.А. — аспирант кафедры травматологии и ортопедии РУДН; Петросян А.С. — канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед ГКБ № 17; Закирова А.Р. — канд. мед. наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН.

Для контактов: Панин Михаил Александрович. E-mail: panin-mihail@yandex.ru.

Contact: Panin M.A. — cand. med. sci., chair of traumatology and orthopaedics, RUDN University. E-mail: panin-mihail@yandex.ru.