Восстановительные биотехнологии, профилактическая, цифровая и предиктивная медицина
2024, т. 1, №4, с. 52–67
https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024104152

Regenerative biotechnologies, preventive, digital and predictive medicine
2024, vol. 1, No. 4, pp. 52–67
https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024104152

Консервативное лечение при аваскулярном некрозе головки бедренной кости: систематический обзор

© Э.Н. БЕЗУГЛОВ[2], Е.Н. ГОНЧАРОВ[1], О.А. КОВАЛЬ[1], А.А. ВЕТОШКИН[3], Н.Г. ГОНЧАРОВ[4]

[1]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[3]ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;
[4]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель обзора. Проанализировать эффективность, ограничения и накапливаемые доказательства консервативных методов лечения аваскулярного некроза (АН) головки бедренной кости.

Материал и методы. Систематический поиск проведен в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar с января 2020 г. по август 2023 г. Подходящие исследования, включая оригинальные исследования, отчеты о случаях и обзорные исследования, изучены на предмет релевантных, хорошо документированных результатов консервативного лечения пациентов. Исключены неанглоязычные статьи, а также статьи на тему хирургического лечения без сравнительных данных о консервативных методах. В результате систематического поиска найдено 376 записей об АН головки бедренной кости во многих базах данных. После дедупликации и тщательного отбора по релевантности и качеству включено в работу 11 полнотекстовых статей.

Результаты. Выполнена оценка эффективности консервативных методов, таких как фармакологические вмешательства и физиотерапевтические процедуры, при лечении АН головки бедренной кости. Показано, что более глубокое понимание патофизиологии АН и прогресс в диагностических возможностях возродили интерес к нехирургическим вмешательствам с акцентом на персонализированные, мультидисциплинарные подходы для улучшения результатов.

Выводы. Несмотря на многообещающие результаты по облегчению симптомов и замедлению прогрессирования заболевания, вариабельность данных и методологические ограничения в исследованиях свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших тщательных рандомизированных контролируемых исследований для выработки надежного, ориентированного на пациента подхода к оптимизации терапевтических методов при лечении аваскулярного некроза.

Ключевые слова: *аваскулярный некроз, головка бедренной кости, анатомия, консервативное лечение, операция.*

Информация об авторах:
Безуглов Э.Н. — https://orcid.org/0000-0003-3828-0506
Гончаров Е.Н. — https://orcid.org/0000-0001-9809-7637
Коваль О.А. — https://orcid.org/0000-0002-4193-4972
Ветошкин А.А. — https://orcid.org/0000-0003-3258-2220
Гончаров Н.Г. — https://orcid.org/0000-0001-8248-1685
Автор, ответственный за переписку: Ветошкин А.А. — e-mail: totoalex5@gmail.com

Как цитировать:
Безуглов Э.Н., Гончаров Е.Н., Коваль О.А., Ветошкин А.А., Гончаров Н.Г. Консервативное лечение при аваскулярном некрозе головки бедренной кости: систематический обзор. *Восстановительные биотехнологии, профилактическая, цифровая и предиктивная медицина*. 2024;1(4):52–67. https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024104152

Conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a systematic review

© E.N. BEZUGLOV[2], E.N. GONCHAROV[1], O.A. KOVAL[1], A.A. VETOSHKIN[3], N.G. GONCHAROV[4]

[1]Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[3]Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;
[4]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze the effectiveness, limitations and available evidence base of conservative methods for avascular necrosis of the femoral head.

Material and methods. A systematic searching was performed in the PubMed, Scopus and Google Scholar databases between January 2020 and August 2023. Eligible manuscripts, including original studies, case reports and reviews were examined for relevant well-documented outcomes after conservative treatment. Non-English language articles and articles on surgical treatment without data on conservative methods were excluded. We found 376 manuscripts on avascular necrosis of the femoral head in multiple databases. After deduplication and careful selection, we enrolled 11 full-text articles.

Results. The effectiveness of conservative methods, such as pharmacological interventions and physiotherapy procedures, in the treatment of avascular necrosis of the femoral head was assessed. A better understanding of pathophysiology of avascular necrosis of the femoral head and advances in diagnostic capabilities have revived interest in non-surgical interventions with emphasis on personalized, multidisciplinary approaches to improve the outcomes.

Conclusions. Despite promising results in symptom relief and disease progression, data variability and methodological limitations highlight the need for further rigorous randomized controlled trials to establish a robust, patient-centered approach to optimize therapeutic options for the treatment of avascular necrosis.

Keywords: *avascular necrosis, femoral head, anatomy, conservative treatment, surgery.*

Information about the authors:
Bezuglov E.N. — https://orcid.org/0000-0003-3828-0506
Goncharov E.N. — https://orcid.org/0000-0001-9809-7637
Koval O.A. — https://orcid.org/0000-0002-4193-4972
Vetoshkin A.A. — https://orcid.org/0000-0003-3258-2220
Goncharov N.G. — https://orcid.org/0000-0001-8248-1685
Corresponding author: Vetoshkin A.A. — e-mail: totoalex5@gmail.com

To cite this article:
Bezuglov EN, Goncharov EN, Koval OA, Vetoshkin AA, Goncharov NG. Conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. *Regenerative Biotechnologies, Preventive, Digital and Predictive Medicine*. 2024;1(4):52–67. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/rbpdpm2024104152

Введение

Аваскулярный некроз (АН) головки бедренной кости представляет собой серьезную ортопедическую проблему, поскольку характеризуется гибелью костной ткани в результате нарушения кровоснабжения [1]. Такое ишемическое поражение часто приводит к изнуряющей боли, дисфункции сустава, а на более поздних стадиях — к его разрушению, что значительно ухудшает качество жизни пациента [2]. Несмотря на то что с АН связывают несколько этиологических факторов — травмы, прием кортикостероидов, чрезмерное употребление алкоголя и различные системные заболевания, единая позиция в отношении этиологии и патогенеза заболевания до сих пор не выработана [3]. В последние годы к этиологическим факторам присоединился COVID-19. Главной проблемой для клиницистов остается эффективное лечение.

Традиционно лечение АН варьирует от хирургических вмешательств, таких как декомпрессия стержня и тотальная артропластика тазобедренного сустава, до консервативного лечения.

Последнее, включающее такие методы, как ограничение ношения тяжестей, фармакотерапия и физиотерапия, применяется в основном на ранних стадиях заболевания [4]. Поскольку распространенность АН продолжает расти, особенно среди молодого населения, особое внимание уделяется пониманию и оптимизации консервативных методов лечения [5].

Консервативные методы лечения, которые исторически рассматривались как промежуточные решения или подходили для лечения АН на ранних стадиях, сегодня подвергаются тщательной оценке с точки зрения их потенциала в качестве основной терапии. Возрождение интереса к этим методам связано в первую очередь с прогрессом в понимании патофизиологии заболевания и осознанием того, что ранние вмешательства могут существенно изменить его течение [6]. Например, появляется все больше доказательств того, что разумно проведенные нехирургические вмешательства могут не только облегчить симптомы, но и предотвратить или отсрочить необходимость более инвазивных процедур, особенно у молодых пациентов, которые получают возможность рассчитывать на несколько десятилетий использования суставов [7]. Более того, подход, ориентированный на пациента, в современном здравоохранении подчеркивает необходимость развития методов лечения, которые не только эффективны, но и соответствуют образу жизни пациентов, их профессиональным потребностям и долгосрочным целям в отношении здоровья [8]. Консервативные методы лечения часто отвечают этим критериям, поскольку они, как правило, менее инвазивны, имеют меньший период восстановления и более органично вписываются в повседневную жизнь пациентов по сравнению с хирургическими методами. Развивающаяся область регенеративной медицины также открывает возможность использования собственных механиз-

мов заживления организма — перспектива, которая по-прежнему тесно связана с безоперационной стратегией лечения [9].

Однако, несмотря на очевидные преимущества, консервативные методы лечения не лишены трудностей. Разнообразие пациентов, различные стадии заболевания на момент установления диагноза и многофакторная природа АН делают необходимым персонализацию, оптимизацию и постоянную оценку этих методов лечения с учетом появляющихся доказательств [10]. Именно в этом контексте позиционирует себя данный обзор, пытаясь наметить ландшафт консервативных методов лечения АН головки бедренной кости. Действительно, по мере того как консервативные методы набирают обороты в лечении АН, мультидисциплинарный подход становится все более необходимым. Врачи-ревматологи, врачи — хирурги-ортопеды и даже врачи-диетологи теперь часто сотрудничают в разработке целостных схем лечения. Такая командная работа отражает понимание того, что АН — это не только ортопедическая проблема, но и проблема, отражающая элементы метаболизма, генетики и образа жизни, которые служат основанием для комплексного лечения [11].

Другим движущим фактором является эволюция диагностических инструментов. Усовершенствованные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), и современные биохимические маркеры теперь могут выявлять АН на более тонких стадиях, что открывает более широкие возможности для консервативного лечения [12]. Пересечение технологий и терапии обещает не только улучшение исходов, но и потенциал для превентивных и профилактических стратегий.

Нельзя игнорировать социально-экономический аспект АН. Поскольку хирургические вмешательства часто требуют больших затрат, поиск эффективных консервативных стратегий приобретает решающее значение с точки зрения экономики здравоохранения [13]. Во многих частях мира, где доступ к современным хирургическим учреждениям ограничен или стоит недешево, хорошо организованное консервативное лечение может изменить жизнь, обеспечив облегчение боли и восстановление функций [14].

Наконец, незаменимую роль играют расширение прав и возможностей пациента, его просвещение. В эпоху, когда пациенты все чаще участвуют в совместном принятии решений, понимание спектра, эффективности и ограничений консервативных методов лечения является жизненно важным. Это не только способствует осознанному выбору, но и выравнивает ожидания, способствует приверженности и оптимизирует результаты [2].

Цель обзора — проанализировать эффективность, ограничения и накапливаемые доказательства консервативных методов лечения аваскулярного некроза головки бедренной кости.

Благодаря этому мы хотим предоставить клиницистам и исследователям консолидированную базу знаний для обоснования выбора лечения и определения направлений будущих исследований.

Материал и методы

Проведен комплексный и систематический поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar, охватывая публикации с января 2020 г. по август 2023 г. Поиск структурирован с использованием комбинаций следующих терминов и их синонимов: «аваскулярный некроз» ИЛИ «остеонекроз», «бедренная кость» ИЛИ «головка бедренной кости», «консервативное лечение» ИЛИ «безоперационное ведение».

Критериями включения были оригинальные научные статьи, отчеты о случаях, когортные исследования и обзорные исследования, в которых четко документировались результаты лечения пациентов после консервативных методов лечения АН головки бедренной кости. Критериями исключения были статьи, написанные не на английском языке, исследования, посвященные исключительно хирургическим вмешательствам при АН (без сравнительной консервативной группы), исследования, не имеющие отношения к теме АН головки бедренной кости, и письма в редакцию.

Два независимых рецензента скрупулезно извлекли из подходящих исследований следующие данные: авторы, год публикации, дизайн исследования, пациенты, детали использованных консервативных вмешательств, результаты, последующее наблюдение и неблагоприятные события. Несоответствия между мнениями рецензентов решались путем взаимного обсуждения и при необходимости посредничества третьего рецензента.

Результаты

В результате применения стратегии систематического поиска найдено 376 публикаций в различных базах данных, включая PubMed (n=281), Medline (n=26) и Scopus (n=69). В ходе последующего процесса дедупликации выявлены и удалены 172 дублирующиеся статьи, в результате чего 204 уникальных исследования допущены к скринингу. Оставшиеся труды подвергнуты тщательному отбору на предмет их соответствия теме АН головки бедренной кости. На этом этапе исключено 179 записей по различным причинам, таким как недостаточная релевантность АН головки бедренной кости (n=79); язык публикации не английский (n=8); недостаточное количество данных или недостаточный акцент на нехирургических методах лечения (n=92). Это привело к включению 28 статей, которые подвергнуты дальнейшей

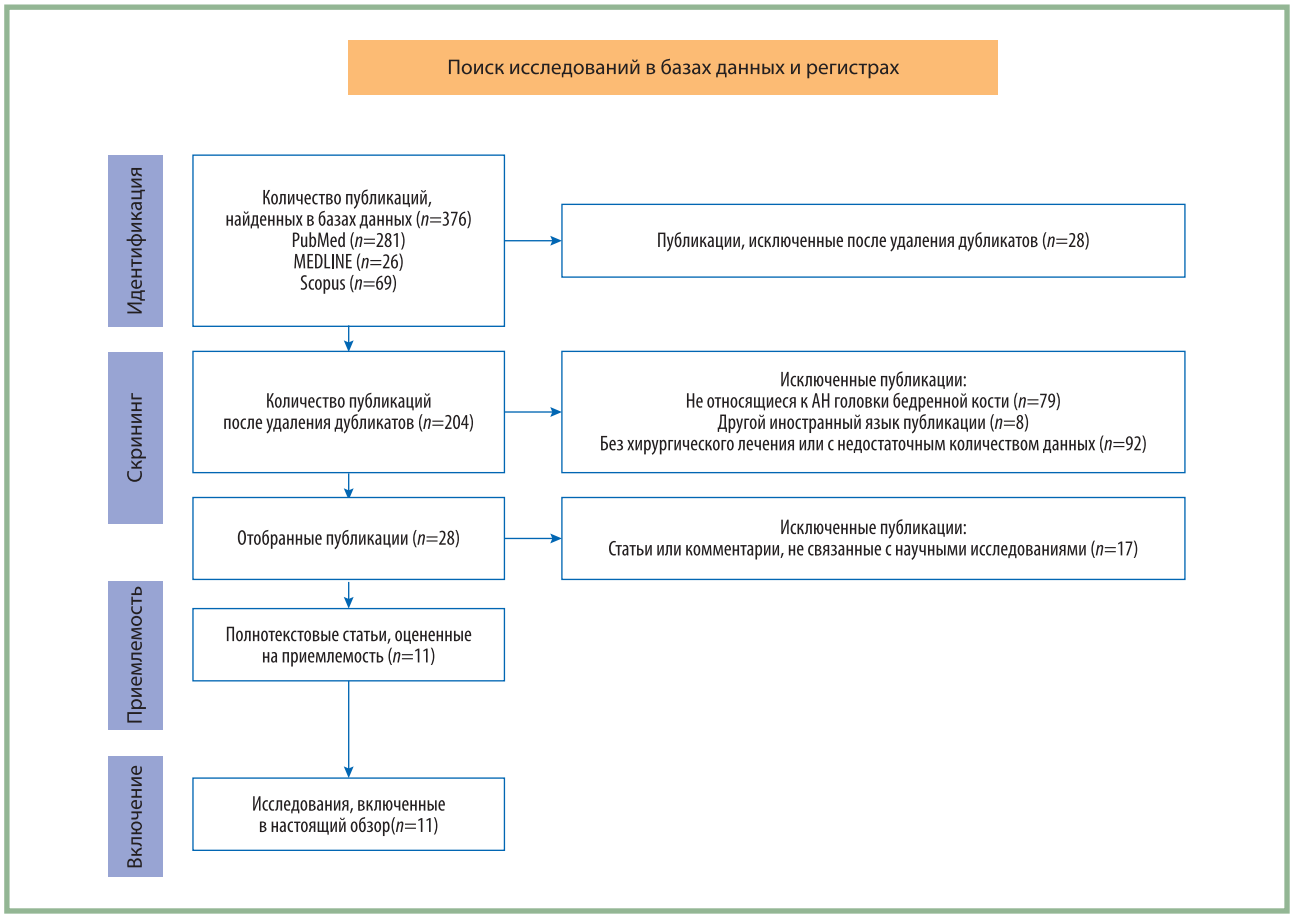


Рис. 1. **Схема отбора статей по методу PRISMA.**
АН — аваскулярный некроз.
Fig. 1. **PRISMA flowchart.**

оценке соответствия требованиям. В ходе этой оценки из обзора исключено 17 публикаций, в основном состоящих из писем или комментариев, не относящихся к научным исследованиям. Таким образом, в общей сложности 11 полнотекстовых статей признаны приемлемыми и включены в окончательный качественный синтез, что обеспечило полноту обзора и наличие достаточного количества релевантных данных, относящихся к АН головки бедренной кости [2, 14—23] **(рис. 1)**. В **табл. 1** приведена подробная информация о включенных исследованиях.

Обсуждение

В данном комплексном обзоре литературы рассматривается потенциал консервативных методов лечения АН головки бедренной кости. Рассмотренные исследования демонстрируют широкий спектр консервативных вмешательств, подчеркивая их потенциал в облегчении симптомов и замедлении прогрессирования заболевания, особенно на ранних стадиях. Неоднородность результатов лечения, во многом обусловленная стадией заболевания на момент начала вмешательства, подчеркивает необходимость персонализированных схем лечения. Междисциплинарный подход, появление новых диагностических средств и социально-экономические аспекты еще больше подчеркивают сложность и необходимость комплексного подхода к лечению АН. Перспективные направления регенеративной медицины и подходы, ориентированные на пациента, указывают на изменение парадигмы в сторону более устойчивых и менее инвазивных стратегий лечения, способствуя совместным усилиям по смягчению ортопедических и системных последствий АН.

Некроз костной ткани протекает по схожей схеме у взрослых и детей, однако имеются заметные различия, связанные с разной степенью зрелости хряща в головке бедренной кости. У детей эпифиз и проксимальный отдел бедренной кости остаются активными, что потенциально повышает вероятность регенерации костной ткани по сравнению с взрослыми, у которых рост костей завершен. Патофизиология этого заболевания до конца не изучена, но обычно оно развивается в две основные фазы. Сначала на-

Таблица 1. **Исследования, включенные в обзор [2, 14—23]**

Table 1. **Studies included in the review [2, 14—23]**

Автор [ссылка] (год)	Дизайн исследования	Объект	Консервативные методы	Показатели результатов	Продолжительность наблюдения	Сообщения о неблагоприятных факторах
Wang C. и соавт. [14] (2014)	Обзор	160 бедер	ACTH и VEGF	Консервативное лечение может стать основным направлением ортопедических исследований в будущем. Принцип лечения заключается в обеспечении механической поддержки для предотвращения коллапса головки бедренной кости, в улучшении скорости и качества восстановления на молекулярном уровне, увеличении апоптоза остеокластов и уменьшении апоптоза остеобластов и остеоцитов	1—3 года	Отсутствуют
Konarski W. и соавт. [2] (2022)	Обзор	46 бедер	Антикоагулянтны, статины, вазодилататоры, бисфосфонаты	Консервативное лечение должно проводиться у пациентов с ранними стадиями заболевания, в то время как на более поздних стадиях обычно применяется хирургическое вмешательство	1—2 года	Отсутствуют
Fang Y. и соавт. [15] (2020)	Проспективное исследование	30 участников, 41 бедро	Целекоксиб, шалфей лекарственный, тетраметилипиразин и ограничение подъема тяжестей	Показатели выживаемости головки бедренной кости при окончательном наблюдении составили 4,9% в группе без хирургического лечения и 36,7% в группе с хирургическим лечением. Показатели оценки состояния тазобедренного сустава по шкале Харриса значительно улучшились после операции по сравнению с нехирургическим лечением (p<0,05). Результаты показали, что стержневая декомпрессия и имплантация пористого танталового стержня являются благоприятными краткосрочными и среднесрочными методами лечения АН головки бедренной кости	18 мес	Отсутствуют
Wang C.J. и соавт. [16] (2008)	Проспективное исследование	48 пациентов, 60 бедер	Все пациенты получали 6000 импульсов ЭУВТ при напряжении 28 кВ (эквивалентно 0,62 мдж/мм^2) на пораженное бедро за один сеанс. Пациенты группы В также получали алендронат 70 мг в неделю в течение 1 года, в то время как пациенты группы А его не получали	ESWT и алендронат дали сопоставимые результаты по сравнению с ESWT без алендроната на ранних стадиях ОНФГ. ESWT эффективна как при одновременном применении алендроната, так и без него. Совместный эффект алендроната и ESWT при ранней ОНФГ не проявляется в краткосрочной перспективе	1 год	Отсутствуют

Продолжение таблицы см. на след. странице

Таблица 1.* Исследования, включенные в обзор [2, 14—23]. *(Продолжение)

Table 1.* Studies included in the review [2, 14—23]. *(Continuation)

Автор [ссылка] (год)	Дизайн исследования	Объект	Консервативные методы	Показатели результатов	Продолжительность наблюдения	Сообщения о неблагоприятных факторах
Chen J.M. и соавт. [17] (2009)	Проспективное исследование	17 пациентов с билатеральным поражением сустава	При ЭУВТ на каждое бедро подавалось 6000 импульсов ударной волны с напряжением 28 кВ	Исследование включало оценку боли, оценку тазобедренного сустава по шкале Харриса, рентгенограмм и МР-изображений. Величина улучшения боли и функции была в пользу ESWT. 13 пациентов оценили ESWT лучше, чем THA; 4 пациента сообщили о сопоставимых результатах между THA и ESWT; и ни один пациент не оценил THA лучше, чем ESWT. У пациентов с двусторонним заболеванием тазобедренного сустава лучшие функциональные результаты наблюдались после ESWT при раннем некрозе бедра, чем после THA в поздних случаях	6 мес	Отсутствуют
Kusz D. и соавт. [18] (2012)	Проспективное исследование	18 пациентов	Каждая точка получила дозу в 1500 импульсов с плотностью потока энергии 0,4 мдж/мм^2 и частотой 4 Гц. Каждый пациент получил 5 сеансов терапии	Экстракорпоральная сфокусированная ударно-волновая терапия привела к значительному улучшению качества жизни пациентов через 6 нед наблюдения. Через 6 мес некоторые пациенты отмечали усиление боли и ухудшение функции тазобедренного сустава	12 мес	Боль и ухудшение функции тазобедренного сустава
Lebouvier A. и соавт. [19] (2015)	Проспективное исследование	10 свиней	Инъекция остеопрогениторных клеток типа BMSCs	Внутрикостное введение BMSCs в ГБК представляется хорошей стратегией лечения АН, поскольку обеспечивается безопасность биораспределения BMSCs. Более того, эффективность BMSCs при естественном АН указывает на перспективность данного подхода. В целом эти результаты представляют собой доклинические данные, необходимые для создания клинического приложения с расширенными BMSCs в контексте перспективных терапевтических препаратов	9 нед	Отсутствуют
Shankar, A.N. и соавт. [20] (2023)	Клинический случай	Пациент 44 лет	Aalcos	Биологическая терапия с использованием дифференцированных остеобластов остается опцией при лечении АН головки бедренной кости по сравнению с недифференцированным коктейлем BMAC	6 лет	Отсутствуют
Yang F. и соавт. [21] (2018)	Экспериментальное исследование	25 крыс	BMSCs, GFP, стромально-клеточный фактор (SDF)-1	Сверхэкспрессия SDF-1α в BMSCs способствует формированию костной ткани, что проявляется в остеогенезе и ангиогенезе, это позволяет предположить, что SDF-1α может служить терапевтической мишенью для лечения АН	6 нед	Отсутствуют

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 1. **Исследования, включенные в обзор [2, 14—23].** ***(Окончание)***
Table 1. **Studies included in the review [2, 14—23].** ***(Ending)***

Автор [ссылка] (год)	Дизайн исследования	Объект	Консервативные методы	Показатели результатов	Продолжительность наблюдения	Сообщения о неблагоприятных факторах
Moghamis I. и соавт. [22] (2021)	Ретроспективное исследование	19 пациентов	ГБО	Гипербарическая кислородная терапия может быть использована в качестве альтернативного, неинвазивного метода лечения	12 мес	Отсутствуют
Salameh M. и соавт. [23] (2021)	Клинический случай	15 пациентов	ГБО	Лечение гипербарическим кислородом прекоплапса головки бедренной кости считается безопасной альтернативой с удовлетворительными клиническими и рентгенологическим результатами и низким уровнем осложнений	22 мес	Не зарегистрированы

Примечание. BMSCs — мезенхимальные стромальные клетки костного мозга; HBO — гипербарическая кислородная терапия; GFP — зеленый флуоресцентный белок; ESWT — экстракорпоральная ударно-волновая терапия; ACTH — адренокортикотропный гормон; VEGF —фактор роста эндотелия сосудов.

ступает ишемическая фаза, когда нарушается кровоснабжение кости, а затем — потенциальная фаза регенерации, когда пораженная кость может начать заживать [24—26].

Начало ишемии при АН часто остается нераспознанным до появления симптомов. Этиология, особенно нетравматических АН у детей, остается неясной, при этом рассматривается несколько теорий, такие как нарушение работы сосудов, тромбоз и прямое повреждение хряща [26, 27]. Конституциональная теория предполагает, что неправильный рост хряща может нарушить кровоснабжение эпифиза, что приводит к ишемии головки бедренной кости [15]. Диагноз часто устанавливается после того, как заболевание прошло фазу регенерации, это означает, что первоначальная ишемия может протекать с минимальной симптоматикой.

Такие диагностические инструменты, как рентгеновские снимки, недостаточно чувствительны к ранним ишемическим изменениям, поскольку они не затрагивают минеральный состав кости [28]. Для раннего выявления предпочтительны более чувствительные методы, такие как сцинтиграфия костей и МРТ, которые показывают снижение кровотока и изменения в костном мозге соответственно [29]. Окончательный диагноз подтверждается с помощью гистологического исследования, которое может выявить некротические клеточные изменения и отсутствие жизнеспособных остеоцитов в костных лакунах [30]. Исследования также отмечают влияние наследственного тромбоза на венозную окклюзию и последующий некроз [27], при этом значительное снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников способствует нарушению неоангиогенеза при прогрессировании АН [31] **(рис. 2)**.

Рис. 2. **Патофизиология аваскулярного некроза головки бедренной кости после ишемии.**
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Fig. 2. **Pathophysiology of avascular necrosis of the femoral head after ischemia.**

После нарушения кровоснабжения головки бедренной кости, инициирующего некроз, молекулярные сигналы привлекают мезенхимальные стволовые клетки (МСК) к некротическому участку под влиянием пронизывающих хрящ кровеносных сосудов, расположенных на уровне медиальной огибающей артерии [32]. Этот механизм крайне важен для терапевтических подходов [33]. Предыдущие исследования показали, что преждевременная реваскуляризация и аномальный рост хряща могут увеличивать головку бедренной кости, повышая ее уязвимость [32]. В результате чрезмерной неоваскуляризации в головку поступают МСК и моноциты, которые способствуют ремоделированию кости на фоне одновременного протекания двух процессов: остеокласты, образующиеся из моноцитов, рассасывают внешнюю субхондральную кость, а остеобласты строят ткань в ядре [9]. Это приводит к дегенерации субхондральной кости, которая видна на рентгеновских снимках как линия субхондрального перелома [28], вызывая разрушение вышележащего суставного хряща. Хрящ непосредственно не поражается при АН, но он страдает от разрушения поддерживающей его субхондральной кости [33]. Успешное восстановление формы и высоты головки бедренной кости — биологическая пластичность — требует сдерживающего лечения для обеспечения полного покрытия вертлужной впадины и подвижности сустава, что часто достигается путем хирургического вмешательства. Кроме того, сцинтиграфия может выявить реваскуляризацию как на некротической, так и на преднекротической стадии, что делает раннюю диагностику АН сложной, поэтому она наряду с МРТ остается критически важной для выявления этих изменений до того, как произойдет значительное повреждение костной и хрящевой ткани [34, 35].

Показано, что АН протекает по сложной схеме клеточной гибели и последующего формирования и резорбции костной ткани [36]. Процесс начинается с некроза адипоцитов и гемопоэтических клеток, за которым быстро следует интерстициальный отек костного мозга. Остеоциты начинают погибать в течение 2—3 ч после кислородного голодания, вызванного нарушением кровоснабжения, но гистологические признаки, такие как ядерный пикноз и пустые костные лакуны, становятся очевидными только через 24—72 ч [37]. Ядерный пикноз приводит к необратимой конденсации хроматина, за которой следует фрагментация ядер. Одновременно клеточные органеллы набухают, разрываются и в конечном итоге очищаются путем фагоцитоза. Последующие восстановительные процессы включают реваскуляризацию капилляров и реактивную гиперемию вокруг некротических участков, инициируя как резорбцию костной ткани, так и образование новой кости для ремоделирования мертвой ткани. Новая кость покрывает мертвые трабекулы, при этом происходит лишь частичная резорбция. Однако разрушается субхондральная кость, в основном из-за дисбаланса между резорбцией и формированием кости, что приводит к ослаблению костных трабекул, субхондральным переломам и разрушению суставов [38]. Исследования *in silico* с использованием конечно-элементного моделирования показали, что субхондральные переломы возникают в результате снижения целостности трабекул отменной субхондральной кости по сравнению с субхондральной пластинкой [39]. Рентгеновская визуализация выявляет эти изменения в виде участков просветления, указывающих на повышенную резорбцию кости, и участков склероза, показывающих, что трабекулы либо погибли, либо находятся в процессе восстановления [40].

F. Gómez и соавт. (2013) подчеркивают, что основной целью нехирургических, или консервативных, методов лечения, таких как ограничение ношения тяжестей, является улучшение функции бедра, уменьшение боли и отсрочка коллапса головки бедренной кости и некротических изменений. Это особенно актуально на начальных стадиях АН, когда у пациентов нет травмы в анамнезе [41]. Ограничение нагрузки с использованием трости, костылей или ходунков является одним из способов замедления прогрессирования заболевания. Однако в некоторых работах указывается, что снижение реактивных сил в суставах не замедляет прогрессирование заболевания [42].

Разнообразные фармакологические препараты, включая использование бисфосфонатов, статинов и вазодилататоров, рассмотрены в том числе R.K. Sen и соавт. (2009). Показано, как именно эти методы лечения применяются на ранних стадиях АН, но их эффективность по-прежнему ограниченна из-за недостатка доказательств и отсутствия четких рекомендаций, что в конечном итоге приводит многих пациентов к хирургическому вмешательству [43, 44]. В исследованиях применялись различные фармацевтические препараты и биологические методы лечения. Например, Y. Fang и соавт. [15] и W. Konarski и соавт. [2] сосредоточились на использовании целекоксиба, антикоагулянтов и других средств, что отражает акцент на фармакологическом манипулировании биологическими путями, вовлеченными в АН, такими как воспаление и коагуляция. A.N. Shankar и соавт. [20] и F. Yang и соавт. [21] сделали акцент на использовании клеточных методов лечения, таких как трансплантация дифференцированных остеобластов и стромальных стволовых клеток костного мозга, что свидетельствует о переходе к использованию регенеративного потенциала клеточных компонентов для смягчения последствий АН.

Бисфосфонаты рекомендуются на ранних стадиях АН. Они действуют путем ингибирования активности остеокластов и снижения перестройки костной ткани, тем самым предотвращая нарушение костной архитектоники [29]. В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность

алендроната и плацебо у пациентов с нетравматическим АН II—III стадии по Штейнбергу. У пациентов, принимавших препарат, произошло 2 коллапса из 29 оцененных головок бедренной кости, в то время как у пациентов группы плацебо произошел коллапс 19 из 25 оцененных головок бедренной кости [45]. Однако другое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, C.H. Chen и соавт., не подтвердило эти выводы [46]. Не было существенных различий в рентгенографических результатах, профилактике тромбоэмболии легочной артерии или улучшении качества жизни между плацебо и лечением [46, 47]. Таким образом, результаты приведенных исследований неубедительны. Некоторые из них имеют ограничения в методологии, включая отсутствие контрольной группы. Скудость имеющихся данных не позволяет сформировать рекомендации по дозированию и продолжительности терапии бисфосфонатами.

Терапия статинами может препятствовать кортикостероид-индуцированному адипогенезу и остеонекрозу головки бедренной кости. Тем не менее, как и при терапии бисфосфонатами, рекомендаций по применению статинов нет. Результаты M. Ajmal и соавт. показали отсутствие разницы в возникновении остеонекроза между пациентами, принимающими и не принимающими кортикостероиды [48]. Напротив, J.W. Prichett и соавт. наблюдали значительное снижение частоты АН у пациентов, принимавших стероиды и получавших статины [49]. Сообщалось о благоприятном влиянии вазодилататора илопроста на радиографические и клинические исходы у пациентов с ранними стадиями АН. T. Claßen и соавт. исследовали эффект илопроста у 108 пациентов с остеонекрозом; медиана наблюдения за пациентами составила 49,7 мес. Большинство (74,8%) пациентов отметили уменьшение субъективных жалоб, оцененное по визуальной аналоговой шкале. Однако пациенты с более низкой стадией заболевания имели лучшие результаты [50]. Некоторые авторы предполагают, что эноксапарин может замедлить прогрессирование остеонекроза, если терапия проводится на ранних стадиях заболевания [51], однако данные о его эффективности остаются ограниченными.

Описано применение различных ударно-волновых аппаратов. Опубликовано несколько описаний исследований с применением экстракорпоральной ЭУВТ при АН с многообещающими результатами [52]. Основным эффектом было уменьшение боли; у некоторых пациентов наблюдалась полная регрессия изменений на МРТ. Предполагаемый механизм действия ЭУВТ заключается в стимуляции остеобластической активности, что приводит к увеличению плотности костной ткани в области таза. S. Russo и соавт. заявили, что эффективность ЭУВТ более выражена на ранних стадиях заболевания и что ЭУВТ более эффективна, чем основная декомпрессия и трансплантация [53]. В исследованиях C.J. Wang и соавт. [16] и J.M. Chen и соавт. [17] также уделяется значительное внимание ЭУВТ. Показано, что ЭУВТ представляется важным неинвазивным методом лечения с различными уровнями эффективности. Подчеркнуто, что на терапевтические преимущества ЭУВТ могут влиять такие факторы, как стадия заболевания, при этом на ранних стадиях реакция более благоприятна.

E.M. Alves и соавт. [9] и H.X. Zhang и соавт. [33] исследовали ЭУВТ для лечения АН головки бедренной кости, используя акустические волны высокого давления для стимулирования остеогенеза и неоваскуляризации. В обзоре E.M. Alves и соавт. [9] оценивались результаты 5 исследований и установлено, что ударно-волновая терапия превосходит декомпрессию и алендронат в улучшении функциональных и рентгенологических показателей. У большинства пациентов положительный эффект наблюдался в течение 2—3 лет. Более широкий обзор, H.X. Zhang и соавт. [33], включает 17 исследований, в которых сравнивалась эффективность ЭУВТ отдельно или в сочетании с хирургическими вмешательствами, такими как стержневая декомпрессия и многократное сверление, с костной пластикой или без нее. Они пришли к выводу, что ЭУВТ не только дает больше преимуществ, чем хирургические вмешательства, но и улучшает результаты при сочетании с фармакологическим лечением. Этот метод предлагается как высокоэффективная методика лечения АН, демонстрирующая значительные долгосрочные преимущества.

Терапия с применением гипербарической оксигенации (ГБО), изученная I. Moghamis и соавт. [22] и M. Salameh и соавт. [23], становится альтернативным неинвазивным методом лечения, демонстрируя безопасность и удовлетворительные результаты, а также подчеркивая ее потенциальную роль на преколлапсных стадиях АН. В систематических обзорах Z. Li и соавт. [66] и Paderno и соавт. [57] изучили эффективность гипербарической оксигенации (ГБО) для лечения всех стадий остеонекроза головки бедренной кости. Z. Li и соавт. [66] пришли к выводу, что ГБО привела к значительному клиническому улучшению по сравнению с контролем за счет повышения парциального давления кислорода в тканях и стимуляции остеобластов, остеокластов, фибробластов и костных морфогенных белков. Это привело к неоваскулогенезу, остеогенезу, уменьшению воспаления, содержания маркеров воспаления, таких как TNF и IL-6, и увеличению содержания маркеров костной массы. Paderno и соавт. [57] подтвердили эти выводы, отметив статистически значимые функциональные улучшения у пациентов, получавших ГБО. Они предложили протокол из 60—90 ежедневных сеансов ГБО при давлении 2—2,5 атм в течение часа каждый, хотя лечение стоит от $6000 до $9000 и требует специального оборудования. Признано, что ГБО можно

применять для лечения таких состояний, как отравление угарным газом, радионекроз, газовая эмболия, декомпрессионная болезнь и ожоги. Ее применение при остеонекрозе головки бедренной кости, одобренное десятой Европейской консенсусной конференцией по гипербарической медицине [49], является вспомогательной терапией, что расширяет возможности использования ГБО в клинических условиях. Недавние исследования в области тканевой инженерии и регенеративной терапии способствуют углублению нашего понимания методов лечения АН. Эти усилия направлены на уточнение свойств инженерных материалов для повышения способности к регенерации, что подкрепляется более глубоким пониманием патобиологии заболевания [58, 59]. Основные технологии включают клеточную терапию с использованием МСК, полученных из костного мозга, терапию факторами роста, металлические имплантаты и передовые технологии производства, такие как 3D-биопринтинг и неопринтинг для создания керамических и полимерных скаффолдов. Эти технологии остаются экспериментальными, но их потенциальные преимущества и недостатки активно изучаются для оптимизации результатов регенерации при АН [60, 61].

Клеточная терапия эффективна при лечении АН ранних стадий, особенно II стадии [62]. Используются МСК, которые имеют решающее значение для регенерации костной и хрящевой ткани. Обычно МСК получают из костного мозга в виде аспиратов, культур или концентратов, а также они могут быть получены из жировой ткани или пуповины [63].

В дополнение к МСК стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSCs), изучаются на предмет их регенеративного потенциала при АН. Эти клетки можно вводить внутриартериально или непосредственно в некротическую зону, чтобы использовать их мультипотентность и паракринные сигнальные способности, которые позволяют им нацеливаться на поврежденные ткани и восстанавливать их [64]. Известна роль МСК в регенерации костной ткани и инициировании реваскуляризации некротических тканей при АН. Они регулируют как формирование, так и резорбцию костной ткани, секретируя цитокины IL-1β, IL-6, IL-11 и остеопротегерин (OPG), факторы роста PDGF, TGF-β, FGF-2 и хемокины, включая RANKL, которые играют важную роль в этих процессах [65, 66]. Эти клетки также влияют на активность остеокластов через сигнальный путь NF-κB, где рецепторный активатор ядерного фактора kappa-B (RANK) способствует, а OPG ингибирует образование остеокластов [65]. Использование клеточных методов лечения предлагает менее инвазивную альтернативу хирургическим вмешательствам, что подчеркивает их потенциал в качестве преобразующего подхода к лечению АН.

J. Pak и соавт. представили два отчета о случаях, в которых изучался регенеративный потенциал стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в сочетании с богатой тромбоцитами плазмой для заживления костей [67]. Исследователи наблюдали формирование костномозговой ткани в некротических областях головки бедренной кости у обоих пациентов, что свидетельствует о многообещающих результатах регенерации кости [67, 68].

Не так давно методы генной инженерии применены для расширения возможностей МСК для регенерации кости, особенно в контексте некроза головки бедренной кости. Генетически модифицировав МСК для сверхэкспрессии ключевых факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и костный морфогенетический белок (BMP), исследователи значительно улучшили регенеративные способности этих клеток. Сверхэкспрессия этих факторов усиливает клеточную сигнализацию, направляя больше клеток в поврежденную область и усиливая анаболическую активность, включая формирование костей и васкуляризацию. Эффективность этого подхода продемонстрирована на модели кролика, где МСК, трансфицированные FGF-2 и имплантированные в ксеногенную костную ткань (ХАСВ), вызвали усиленную регенерацию кости. Увеличение экспрессии FGF-2 подавляло провоспалительный цитокин TNF-α, тем самым улучшая регенерацию кости в модели остеонекроза, вызванного стероидами [69, 70].

В другом исследовании использовались МСК из кости, генетически модифицированные для экспрессии VEGF и BMP-6, в сочетании с гидрогелем из полилактида-ко-гликолида (PLAGA). При подкожной имплантации отмечено заметное увеличение костеобразования и ангиогенеза через 4 нед, что подчеркивает терапевтический потенциал для лечения АН [71, 72]. Дальнейшие исследования включали опосредованную аденовирусом экспрессию BMP-2 и базового FGF в стволовых клетках костного мозга (СККМ) в сочетании с деминерализованным костным матриксом в эксперименте на собаках. Этот инновационный подход привел к значительному увеличению регенерации кости, усилению васкуляризации и улучшению механических свойств кости, таких как прочность на изгиб и сжатие, по сравнению с контролем в модели АН [73].

Исследования показали, что МСК имеют ряд недостатков, связанных с их малым количеством и болезненным процессом извлечения, который может сопровождаться хирургическими осложнениями. Поэтому для регенерации кости при АН использованы ADSC, которые легко выделяются и представлены в большем объеме, чем МСК. Продемонстрировано, что остеогенно индуцированные ADSC могут вызывать регенерацию кости на модели кролика [74]. Клиническое исследование продемонстрировало использование ADSC у 2 пациентов, которым аутологичные ADSC введены в пораженные бедра, и па-

циенты обследованы через 3 мес. Другие стволовые клетки, такие как стволовые клетки из пульпы зубов (DPSCs), синовиальные мезенхимальные стволовые клетки (SDMSCs), мезенхимальные стволовые клетки из крови (BDMSCs) и мезенхимальные стволовые клетки из пуповины (UCSMSCs), также изучены, но представленные данные не однообразны и описывают единичные попытки с неоднозначными результатами [75].

Факторы роста играют важнейшую роль в усилении дифференцировки стволовых клеток и сосудистого генеза, что имеет жизненное значение для остеогенеза и заживления костей. Ключевые факторы роста, такие как BMP, VEGF, фактор роста гепатоцитов (HGF) и тромбоцитарный фактор роста, эффективно стимулируют дифференцировку МСК в остеобласты и хондробласты [76]. Эти факторы особенно выгодны при лечении АН головки бедренной кости, поскольку их можно вводить неинвазивно с помощью инъекций или использовать в сочетании с хирургическим вмешательством и тканеинженерными трансплантатами или скаффолдами. Этот метод позволяет избежать необходимости дополнительных хирургических вмешательств, упрощает лечение и потенциально улучшает результаты восстановления. Факторы роста для регенерации костной и сосудистой ткани некротизированных головок бедренных костей уже применяются в клинической практике **(табл. 2)**. Они могут быть введены инъекционно или доставляться путем сверхэкспрессии генетически трансфицированными стволовыми клетками.

Костные морфогенетические белки (BMP) играют решающую роль в стимулировании мезенхимальных прогениторных клеток к формированию костной и хрящевой ткани, что дает значительные преимущества при таких заболеваниях, как АН головки бедренной кости [89, 90]. В частности, группы BMP 2, 6 и 7 показали высокую эффективность в этом отношении [75]. Эти BMP часто используются вместе с VEGF — ангиогенным фактором, способствующим васкуляризации [76, 77]. Исследование X.W. Ma и соавт. с включением 36 кроликов с индуцированным АН показало, что сочетание BMP-2 и VEGF-165 со СККМ во время декомпрессии ядра привело к более активному восстановлению кости и ангиогенезу по сравнению с другими методами, что подчеркивает мощный синергический эффект BMP и VEGF в продвижении дифференциации и ангиогенеза [91].

Кроме того, HGF, другой эндотелиальный фактор роста, идентифицирован как сильный промотор ангиогенеза и клеточной дифференцировки, потенциально более сильный, чем VEGF [76, 77]. Высокие концентрации HGF были особенно эффективны для остеогенной дифференцировки МСК и восстановления тканей на моделях кроликов [88]. J. Wilczyński и A. Kasprzak оценили динамику изменений изометрической силы и мышечного пояснично-тазового дисбаланса при лечении женщин с болью в пояснице [92]. В исследовании Q. Wen и соавт. сочетание HGF с фибриновым клеем — вспомогательным материалом для дифференцировки клеток — значительно усилило дифференцировку клеток и ангиогенез в МСК, полученных от кроликов. Эта комбинация оценена на 30 моделях кроликов и показала, что она эффективно поддерживает дифференцировку и регенерацию при некрозе головки бедренной кости [93]. Эти исследования в совокупности подчеркивают потенциал таких факторов роста, как BMP, VEGF и HGF, в тканевой инженерии, особенно в лечении и регенерации костной и хрящевой тканей [94—97]. Кроме того в ряде исследований большое внимание уделяется методам регенеративной и медицинской реабилитации [98—103].

Гетерогенность включенных исследований. Типы исследований, включенных в данный обзор, отличаются значительной неоднородностью: от отчетов о случаях и экспериментальных исследований до проспективных исследований и обзоров. Разнообразие дизайна исследований может затруднить подготовку всеобъемлющих выводов или сравнений.

Включение исследований на животных и *in vitro*. В данный обзор включены исследования с участием животных и моделей *in vitro*, которые могут не иметь прямого отношения к физиологии и патологии человека, что ограничивает возможности применения полученных результатов к пациентам.

Разнообразные вмешательства и результаты. В обзоре исследований представлены самые разные вмешательства, начиная от фармакологических препаратов, таких как бисфосфонаты и статины, и заканчивая физическими методами, такими как экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) и гипербарическая кислородная терапия (ГБО). Такой широкий спектр методов лечения может затруднить определение наиболее эффективных консервативных методов лечения.

Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В обзоре представлено ограниченное количество РКИ, которые имеют решающее значение для определения эффективности терапевтических вмешательств. Отсутствие РКИ может повлиять на обоснованность рекомендаций и выводов.

Выводы

Целью данного комплексного обзора литературы было выяснить эффективность и возможности применения консервативных методов лечения аваскулярного некроза головки бедренной кости. В ходе исследований подчеркнуто, что консервативные подходы, начиная от фармакологических, таких как бисфосфонаты и статины, и заканчивая физиотерапевтическими методами, такими как экстракорпоральная удар-

Таблица 2. **Терапия факторами роста [76—88]**
Table 2. **Growth factor therapy [76—88]**

Фактор роста	Ассоциированные клетки	Стратегия транспортировки	Результаты регенерации
Фактор роста гепатоцитов (HGF) [76]	BMSCs	Трансплантация HGF-трансгенных BMSCs с помощью декомпрессии ядра (CD) с лекарственной смесью фибриногена (FG)	Образование новых капилляров на костных пластинках трабекул. Костный мозг богат кроветворной тканью
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и фактор стволовых клеток (SCF) [77]	—	G-CSF и SCF вводили подкожно в течение 5 дней, мобилизуя BMSCs	Увеличение экспрессии белка остеокальцина. Образование сосудов было в 3,3 раза больше, а плотность сосудов в 2,6 раза больше, чем в контроле
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [78]	—	Плазмида, кодирующая VEGF, иммобилизованная на хрящевом носителе в некротическую зону головки бедренной кости	Увеличение образования костной ткани через 8 нед
Костный морфогенетический белок (BMP-2) [79]	BMSCs	Модифицированные BMSCs, загруженные на β-TCP-цилиндр и имплантированные в сердцевинный тракт из CD	Увеличение количества новой кости, повышение максимальной прочности на сжатие и плотности костной ткани
BMP-2 и BMP-14 [80]	—	BMP-насыщенные коллагеновые скаффолды, трансплантированные после CD	Скаффолды, нагруженные BMP-14, улучшили костное ремоделирование некротической зоны
VEGF [81]	—	VEGF вводится постоянно или через осмотический микронасос	Обратное развитие остеонекроза
Рекомбинантный человеческий фактор роста фибробластов (rhFGF)-2 [82]	—	Пропитанный rhFGF-2 желатиновый гидрогель, применяемый местно	Увеличение оценки тазобедренного сустава по шкале Харриса. Снижение уровня боли
VEGF [83]	—	Депротеинизированная кость (DPB) с рекомбинантной плазмидой pcDNA3.1-hVEGF165 имплантирована в просверленный туннель некротической головки бедренной кости	Усиленное формирование костной ткани и регенерация капиллярных сосудов
VEGF [84]	BMSCs	Трансгенные аутологичные BMSCs, имплантированные после CD	Улучшенная реконструкция костей и регенерация кровеносных сосудов
rhBMP-2 [85]	—	Полость сделана с помощью техники лампочки, и аутологичная губчатая кость в комбинации с rhBMP-2 заполнила полость	Может быть эффективен для предотвращения будущего THR у молодых пациентов и улучшения скорости восстановления костной ткани (отсутствие статистической значимости)
rhBMP-7 [86]	—	Фибулярный трансплантат, взятый из шейки бедра, обсыпанный rhBMP-7 и имплантированный в туннель	Увеличение оценки состояния тазобедренного сустава по шкале Харриса. Уменьшение болевых ощущений. Сохранение сферичности головки бедренной кости
BMP-2 [87]	—	Чрескожное внутрикостное введение BMP-2 и ибандроната	Уменьшение деформации головки бедренной кости и увеличение образования костной ткани
HGF [88]	—	Трансплантация HGF-трансгенных BMSCs через CD-туннель	Увеличение количества BMSCs и остеогенной дифференцировки BMSCs

но-волновая терапия и гипербарическая кислородная терапия, имеют значительные перспективы, особенно на ранних стадиях заболевания. Консервативные методы лечения направлены в основном на облегчение симптомов, замедление прогрессирования заболевания и повышение общего качества жизни больных. Полученные результаты проясняют нюансы стратегии консервативного лечения, характеризующиеся

выраженной гетерогенностью результатов лечения. На эту вариабельность в значительной степени влияют стадия заболевания на момент начала вмешательства и конкретные методы терапии. В ряде исследований отмечается потенциал регенеративных и клеточных методов лечения, что свидетельствует о появлении инновационных парадигм в консервативном лечении аваскулярного некроза. Однако необходимо подчеркнуть наличие заметных ограничений в доступной литературе, включая преобладание исследований с небольшим размером выборки и различной степенью методологической строгости. Наличие таких ограничений обусловливает необходимость осторожной интерпретации полученных результатов и призывает к проведению дальнейших хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований для укрепления доказательной базы, поддерживающей консервативные стратегии лечения аваскулярного некроза головки бедренной кости. Будущие исследования должны быть направлены на стандартизацию протоколов лечения и изучение всего потенциала регенеративных методов лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. George G, Lane JM. Osteonecrosis of the Femoral Head. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research and Reviews*. 2022;6(5):e21.00176. https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00176
2. Konarski W, Poboży T, Śliwczyński A, Kotela I, Krakowiak J, Hordowicz M, Kotela A. Avascular Necrosis of Femoral Head-Overview and Current State of the Art. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(12):7348. https://doi.org/10.3390/ijerph19127348
3. Larson E, Jones LC, Goodman SB, Koo KH, Cui Q. Early-stage osteonecrosis of the femoral head: Where are we and where are we going in year 2018? *International Orthopaedics*. 2018;42(7):1723-1728. https://doi.org/10.1007/s00264-018-3917-8
4. Nazal MR, Parsa A, Martin SD. Mid-term outcomes of arthroscopic-assisted Core decompression of Precollapse osteonecrosis of femoral head-minimum of 5 year follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2019;20(1):448. https://doi.org/10.1186/s12891-019-2853-0
5. Gao YS, Ai ZS, Zhu ZH, Yu XW, Zhang CQ. Injury-to-surgery interval does not affect postfracture osteonecrosis of the femoral head in young adults: A systematic review. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology.* 2013;23(2):203-209. https://doi.org/10.1007/s00590-012-0948-5
6. Gasbarra E, Perrone FL, Baldi J, Bilotta V, Moretti A, Tarantino U. Conservative surgery for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: Current options. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2015;12(Suppl 1):43-50.
7. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World Journal of Orthopedics*. 2015;6(8):590-601. https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i8.590
8. Sai Krishna MLV, Kar S, Kumar R, Singh H, Mittal R, Digge VK. The Role of Conservative Management in the Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Review of Systematic Reviews. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2023;57(3):410-420. https://doi.org/10.1007/s43465-023-00818-5
9. Alves EM, Angrisani AT, Santiago MB. The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Clinical Rheumatology.* 2009;28(11):1247-51. https://doi.org/10.1007/s10067-009-1231-y
10. Hong YC, Zhong HM, Lin T, Shi JB. Comparison of core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of femoral head at early stage: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(4):5207-5216. https://doi.org/10.1007/s10067-009-1231-y
11. Castro FP Jr, Barrack RL.Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: A meta-analysis. *American Journal of Orthopedics*. 2000;29(3):187-94.
12. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1996;(324):169-78. https://doi.org/10.1097/00003086-199603000-00020
13. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T. The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1989;2:209-218.
14. Wang C, Peng J, Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014;8(3):700-706. https://doi.org/10.3892/etm.2014.1811
15. Fang Y, Ding C, Wang Y, Zhang H. Comparison of core decompression and porous tantalum rod implantation with conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: A minimum 18 month follow-up study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;20(1):472-478. https://doi.org/10.3892/etm.2020.8669
16. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Huang CC, Lee MS, Chan YS, Wang JW, Ko JY. Treatment of osteonecrosis of the hip: Comparison of extracorporeal shockwave with shockwave and alendronate. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2008 Sep;128(9):901-908. https://doi.org/10.1007/s00402-007-0530-5
17. Chen JM, Hsu SL, Wong T, Chou WY, Wang CJ, Wang FS. Functional outcomes of bilateral hip necrosis: Total hip arthroplasty versus extracorporeal shockwave. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2009 Jun;129(6):837-841. https://doi.org/10.1007/s00402-008-0812-6
18. Kusz D, Franek A, Wilk R, Dolibog P, Błaszczak E, Wojciechowski P, Król P, Dolibog P, Kusz B. The effects of treatment the avascular necrosis of the femoral head with extracorporeal focused shockwave therapy. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*. 2012;14(5):435-442. https://doi.org/10.5604/15093492.1005091
19. Lebouvier A, Poignard A, Cavet M, Amiaud J, Leotot J, Hernigou P, Rahmouni A, Bierling P, Layrolle P, Rouard H, Chevallier N. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: Study of their biodistribution in the early time points after injection. *Stem Cell Research and Therapy.* 2015;6(1):68. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0036-y
20. Shankar AN, Jayakumar T, Pranav NG, Jeyaraman M. Biological Therapy for Avascular Necrosis of Femoral Head — A Case Report. *Journal of Orthopaedic Case Reports*. 2023;13(1):27-31.
21. Yang F, Xue F, Guan J, Zhang Z, Yin J, Kang Q. Stromal-Cell-Derived Factor (SDF) 1-Alpha Overexpression Promotes Bone Regeneration by Osteogenesis and Angiogenesis in Osteonecrosis of the Femoral Head. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;46(6):2561-2575. https://doi.org/10.1159/000489684

22. Moghamis I, Alhammoud AA, Kokash O, Alhaneedi GA. The outcome of hyperbaric oxygen therapy versus core decom- pression in the non-traumatic avascular necrosis of the femoral head: Retrospective Cohort Study. *Annals of Medicine and Surgery*. 202130;62:450-454. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.084
23. Salameh M, Moghamis IS, Kokash O, Ahmed GO. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of Steinberg I and II avascular necrosis of the femoral head: A report of fifteen cases and literature review. *International Orthopaedics*. 2021;45(10):2519-2523. https://doi.org/10.1007/s00264-021-05120-3
24. Montemurro N, Cocciaro A, Liberti G, Cosottini M, Perrini P. The internal trabecular bone structure of the odontoid process of the axis. A retrospective single-center comparative study in patients following cervical trauma. *Journal of Neurological Surgery. Part A, Central European Neurosurgery*. 2022;17:10. https://doi.org/10.1055/a-1962-0181
25. Scarola R, Montemurro N, Ferrara E, Corsalini M, Converti I, Rapone B. Temporomandibular Disorders and Fibromyalgia: A Narrative Review. Open Access Maced. *Journal of Medical Science*. 2021;9:106-112.
26. Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: An update. *Injury*. 2016;47(Suppl 6):S16-S26. https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30835-X
27. Kleinman RG, Bleck EE. Increased Blood Viscosity in Patients with Legg-Perthes Disease. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 1981;1(2): 131-136. https://doi.org/10.1097/01241398-198110000-00002
28. Tsao AK, Dias LS, Conway JJ, Straka P. The Prognostic Value and Significance of Serial Bone Scintigraphy in Legg-Calvé- Perthes Disease. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 1997;17(2):230-239. https://doi.org/10.1097/00004694-199703000-00018
29. de Sanctis N, Rondinella F. Prognostic Evaluation of Legg–Calvé–Perthes Disease by MRI Part II: Pathomorphogenesis and New Classification. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2000;20(4):463-470.
30. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and Hypofibrinolysis; Pathophysiologies of Osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1997;(334):43-56.
31. Feng Y, Yang SH, Xiao BJ, Xu WH, Ye SN, Xia T, Zheng D, Liu XZ, Liao YF. Decreased in the number and function of circulation endothelial progenitor cells in patients with avascular necrosis of the femoral head. *Bone*. 2010;46(1):32-40. https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.09.001
32. Song HJ, Lan BS, Cheng B, Zhang KF, Yan HW, Wang WZ, Gao ZQ. Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Ischemic Femoral Head Necrosis. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(7):2824. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.02.077
33. Zhang HX, Zhang XP, Xiao GY, Hou Y, Cheng L, Si M, Wang SS, Li YH, Nie L. *In vitro* and *in vivo* evaluation of calcium phosphate composite scaffolds containing BMP-VEGF loaded PLGA microspheres for the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Materials Science and Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2016;60:298-307. https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.055
34. Davidson JK, Harrison JA, Jacobs P, Hilditch TE, Catto M, Hendry WT. The significance of bone islands, cystic areas and sclerotic areas in dysbaric osteonecrosis. *Clinical Radiology*. 1977;28(4):381-393. https://doi.org/10.1016/s0009-9260(77)80143-8
35. Callaghan JJ, Rosenburg AG, Rubash HE. Osteonecrosis: Etiology, Natural History, Pathophysiology, and Diagnosis. In: *The Adult Hip*. Baltimore, MD, USA: Lippincot, Williams & Wilkins; 2007.
36. James J, Steijn-Myagkaya G. Death of osteocytes. Electron microscopy after in vitro ischaemia. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 1986;68(4):620-624. https://doi.org/10.1302/0301-620X.68B4.3733842
37. Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implication: I. Tissue biology. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1979;138:284-309.
38. Brown TD, Baker KJ, Brand RA. Structural consequences of subchondral bone involvement in segmental osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Orthopaedic Research*. 1992;10(1):79-87. https://doi.org/10.1002/jor.1100100110
39. Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2015;8(3):201-209. https://doi.org/10.1007/s12178-015-9277-8
40. Wang Y, Ma X, Chai W, Tian J. Multiscale Stem Cell Technologies for Osteonecrosis of the Femoral Head. *Stem Cells International*. 2019;2019:8914569. https://doi.org/10.1155/2019/8914569
41. Montemurro N, Ortenzi V, Naccarato GA, Perrini P. Angioleiomyoma of the knee: An uncommon cause of leg pain. A systematic review of the literature. Interdiscip. *Neurosurgery*. 2020;22:100877.
42. Gómez-García F. Review of non-surgical treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Acta Ortopedica Mexicana*. 2013;27(4):265-272.
43. Liu N, Zheng C, Wang Q, Huang Z. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(5):321. https://doi.org/10.3892/etm.2022.11250
44. Sen RK. Management of avascular necrosis of femoral head at pre-collapse stage. Indian *Journal of Orthopaedic*. 2009;43:6-16.
45. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2005;87(10):2155-2159. https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02959
46. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(5):1572-1578. https://doi.org/10.1002/art.33498
47. Shabtai L, Drexler M, Blummberg N. [Biphosphonate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head]. *Harefuah*. 2012;151(4):242-245, 252.
48. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *The Orthopedic Clinics of North America*. 2009;40(2):235-239. https://doi.org/10.1016/j.ocl.2009.01.004
49. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2001;(386):173-178. https://doi.org/10.1097/00003086-200105000-00022
50. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C, Krauspe R, Jäger M. Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthopedic Reviews*. 2016;8(1):6150. https://doi.org/10.4081/or.2016.6150
51. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005;(435):164-170. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000157539.67567.03
52. Wang CJ, Cheng JH, Huang CC, Yip HK, Russo S. Extracorporeal shockwave therapy for avascular necrosis of femoral head. *International Journal of Surgery*. 2015;24(Pt B):184-187. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.080
53. Russo S, Sadile F, Esposito R, Mosillo G, Aitanti E, Busco G, Wang CJ. Italian experience on use of E.S.W. therapy for avascular necrosis of femoral head. *International Journal of Surgery*. 2015;24(Pt B):188-190. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.11.038
54. Khanuja HS, Mont MA, Etienne G, Hungerford DS. Treatment algorithm for osteonecrosis of the hip. *Techniques in Orthopaedics*. 2001;16: 80-89.
55. Lang P, Jergesen HE, Moseley ME, Block JE, Chafetz NI, Genant HK. Avascular necrosis of the femoral head: High-field strength MR imaging with histologic correlation. *Radiology*. 1988;169(2):517-524. https://doi.org/10.1148/radiology.169.2.3175001
56. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later- current concepts review. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2006;88(5):1117-1132. https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01041

57. Steinberg ME. Diagnostic imaging and role of stage and lesion size in determining outcome in osteonecrosis of the femoral head. *Techniques in Orthopaedics*. 2001;16:6-15.
58. Montemurro N, Pierozzi E, Inchingolo AM, Pahwa B, De Carlo A, Palermo A, Scarola R, Dipalma G, Corsalini M, Inchingolo AD, Inchingolo F, Rapone B. New biograft solution, growth factors and bone regenerative approaches in neurosurgery, dentistry, and orthopedics: A review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023;27(16):7653-7664. https://doi.org/10.26355/eurrev_202308_33419
59. Xia TW. New idea of tissue engineering technology in the treatment of osteonecrosis of femoral head. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2020;24:2919-2925.
60. Ramirez MJE, Nurmukhametov R, Musa G, Barrientos Castillo RE, Encarnacion VLA, Soriano Sanchez JA, Vazquez CA, Efe IE. Three-Dimensional Plastic Modeling on Bone Frames for Cost-Effective Neuroanatomy Teaching. *Cureus*. 2022;14(7):e27472. https://doi.org/10.7759/cureus.27472
61. Goncharov EN, Koval OA, Igorevich EI, Encarnacion Ramirez MJ, Nurmukhametov R, Valentinovich KK, Montemurro N. Analyzing the Clinical Potential of Stromal Vascular Fraction: A Comprehensive Literature Review. *Medicina*. 2024;60(2):221. https://doi.org/10.3390/medicina60020221
62. Drescher W, Pufe T, Smeets R, Eisenhart-Rothe RV, Jäger M, Tingart M. [Avascular necrosis of the hip — diagnosis and treatment]. *Zeitschrift für Orthopadie und Unfallchirurgie*. 2011;149(2):231-240. https://doi.org/10.1055/s-0030-1270984
63. Shu P, Sun DL, Shu ZX, Tian S, Pan Q, Wen CJ, Xi JY, Ye SN. Therapeutic Applications of Genes and Gene-Engineered Mesenchymal Stem Cells for Femoral Head Necrosis. *Human Gene Therapy*. 2020;31(5-6):286-296. https://doi.org/10.1089/hum.2019.306
64. Andriolo L, Merli G, Tobar C, Altamura SA, Kon E, Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: A systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2018;42(7):1689-1704. https://doi.org/10.1007/s00264-018-3787-0
65. Rosset P, Deschaseaux F, Layrolle P. Cell therapy for bone repair. *Orthopaedics and Traumatology, Surgery and Research*. 2014;100(1 Suppl): S107-S112. https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.11.010
66. Li Z, Liao W, Zhao Q, Liu M, Xia W, Yang Y, Shao N. Angiogenesis and bone regeneration by allogeneic mesenchymal stem cell intravenous transplantation in rabbit model of avascular necrotic femoral head. *The Journal of Surgical Research*. 2013;183(1):193-203. https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.11.031
67. Pak J. Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells Induce Persistent Bone-Like Tissue in Osteonecrotic Femoral Heads. *Pain Physician*. 2012;1:75-85.
68. Agaverdiev M, Shamsov B, Mirzoev S, Vardikyan A, Ramirez ME, Nurmukhametov R, Beilerli A, Zhang B, Gareev I, Pavlov V. MiRNA regulated therapeutic potential of the stromal vascular fraction: Current clinical applications — A systematic review. *Non-Coding RNA Research*. 2022;8(2):146-154. https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.12.003
69. Beylerli O, Encarnacion Ramirez MJ, Shumadalova A, Ilyasova T, Zemlyanskiy M, Beilerli A, Montemurro N. Cell-Free miRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Brain Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(18):2888. https://doi.org/10.3390/diagnostics13182888
70. Wu Y, Zhang C, Wu J, Han Y, Wu C. Angiogenesis and bone regeneration by mesenchymal stem cell transplantation with danshen in a rabbit model of avascular necrotic femoral head. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(1):163-171. https://doi.org/10.3892/etm.2019.7556
71. Peng W, Dong W, Zhang F, Wang J, Zhang J, Wu J, Wang L, Ye C, Li Q, Deng J. Effects of transplantation of FGF-2- transfected MSCs and XACB on TNF-α expression with avascular necrosis of the femoral head in rabbits. *Bioscience Reports*. 2019;39(4):BSR20180765. https://doi.org/10.1042/BSR20180765
72. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Li L, Ling Z, Zou X. Bone mesenchymal stem cells co-expressing VEGF and BMP-6 genes to combat avascular necrosis of the femoral head. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(1):954-962. https://doi.org/10.3892/etm.2017.5455
73. Peng WX, Wang L. Adenovirus-Mediated Expression of BMP-2 and BFGF in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Combined with Demineralized Bone Matrix For Repair of Femoral Head Osteonecrosis in Beagle Dogs. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;43(4): 1648-1662. https://doi.org/10.1159/000484026
74. Abudusaimi A, Aihemaitijiang Y, Wang YH, Cui L, Maimaitiming S, Abulikemu M. Adipose-Derived Stem Cells Enhance Bone Regeneration in Vascular Necrosis of the Femoral Head in the Rabbit. *The Journal of International Medical Research*. 2011;39(5):1852-1860. https://doi.org/10.1177/147323001103900528
75. Rackwitz L, Eden L, Reppenhagen S, Reichert JC, Jakob F, Walles H, Pullig O, Tuan RS, Rudert M, Nöth U. Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. *Stem Cell Research and Therapy*. 2012;3(1):7. https://doi.org/10.1186/scrt98
76. Ricciardi L, Pucci R, Piazza A, Lofrese G, Scerrati A, Montemurro N, Raco A, Miscusi M, Ius T, Zeppieri M. Role of stem cells-based in facial nerve reanimation: A meta-analysis of histological and neurophysiological outcomes. *World Journal of Stem Cells*. 2022;14(6):420-428. https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i6.420
77. Wen Q, Ma L, Chen YP, Yang L, Luo W, Wang XN. Treatment of avascular necrosis of the femoral head by hepatocyte growth factor-transgenic bone marrow stromal stem cells. *Gene Therapy*. 2008;15(23): 1523-1535. https://doi.org/10.1038/gt.2008.110
78. Wu X, Yang S, Duan D, Liu X, Zhang Y, Wang J, Yang C, Jiang S. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor ameliorates steroid-associated osteonecrosis in rabbits. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(11):2241-2248. https://doi.org/10.3899/jrheum.071209
79. Yang C, Yang S, Du J, Li J, Xu W, Xiong Y. Vascular endothelial growth factor gene transfection to enhance the repair of avascular necrosis of the femoral head of rabbit. *Chinese Medical Journal*. 2003;116(10): 1544-1548.
80. Tang TT, Lu B, Yue B, Xie XH, Xie YZ, Dai KR, Lu JX, Lou JR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with hBMP-2-gene-modified tissue-engineered bone in goats. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 2007;89(1):127-129. https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B1.18350
81. Simank HG, Manggold J, Sebald W, Ries R, Richter W, Ewerbeck V, Sergi C. Bone Morphogenetic Protein-2 and Growth and Differentiation Factor-5 Enhance the Healing of Necrotic Bone in a Sheep Model. *Growth Factors*. 2001;19(4):247-257. https://doi.org/10.3109/08977190109001090
82. Kuroda Y, Asada R, So K, Yonezawa A, Nankaku M, Mukai K, Ito-Ihara T, Tada H, Yamamoto M, Murayama T, Morita S, Tabata Y, Yokode M, Shimizu A, Matsuda S, Akiyama H. A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *International Orthopaedics*. 2016;40(8):1747-1754. https://doi.org/10.1007/s00264-015-3083-1
83. Cao K, Huang W, An H, Jiang DM, Shu Y, Han ZM. Deproteinized bone with VEGF gene transfer to facilitate the repair of early avascular necrosis of femoral head of rabbit. *Chinese Journal of Traumatology*. 2009;12(5):269-274.
84. Hang D, Wang Q, Guo C, Chen Z, Yan Z. Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with VEGF165Transgenic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Mongrel Dogs. *Cells, Tissues, Organs*. 2012;195(6):495-506. https://doi.org/10.1159/000329502
85. Sun W, Li Z, Gao F, Shi Z, Zhang Q, Guo W. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 in Debridement and Impacted Bone Graft for the Treatment of Femoral Head Osteonecrosis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100424. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100424

86. Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, Dailiana ZH. Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis. *The Bone and Joint Journal*. 2014;96-B(1):31-35. https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B1.32773

87. Vandermeer JS, Kamiya N, Aya-ay J, Garces A, Browne R, Kim HK. Local Administration of Ibandronate and Bone Morphogenetic Protein-2 After Ischemic Osteonecrosis of the Immature Femoral Head. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2011;93(10): 905-913. https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00716

88. Wen Q, Zhou L, Zhou C, Zhou M, Luo W, Ma L. Change in hepatocyte growth factor concentration promote mesenchymal stem cell-mediated osteogenic regeneration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012;16(6):1260-1273. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01407.x

89. Dailiana ZH, Stefanou N, Khaldi L, Dimakopoulos G, Bowers JR, Fink C, Urbaniak JR. Vascular endothelial growth factor for the treatment of femoral head osteonecrosis: An experimental study in canines. *World Journal of Orthopedics*. 2018;9(9):120-129. https://doi.org/10.5312/wjo.v9.i9.120

90. Reynoso JP, De Jesus Encarnacion M, Nurmukhametov R, Melchenko D, Efe IE, Goncharov E, Taveras AA, Ramirez Pena IJ, Montemurro N. Anatomical Variations of the Sciatic Nerve Exit from the Pelvis and Its Relationship with the Piriformis Muscle: A Cadaveric Study. *Neurology International*. 2022;14(4):894-902. https://doi.org/10.3390/neurolint14040072

91. Ma XW, Cui DP, Zhao DW. Vascular endothelial growth factor/bone morphogenetic protein-2 bone marrow combined modification of the mesenchymal stem cells to repair the avascular necrosis of the femoral head. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(9):15528-15534.

92. Wilczyński J, Kasprzak A. Dynamics of Changes in Isometric Strength and Muscle Imbalance in the Treatment of Women with Low back Pain. *BioMed Research International*. 2020;2020:6139535. https://doi.org/10.1155/2020/6139535

93. Wen Q, Zhou C, Luo W, Zhou M, Ma L. Pro-osteogenic effects of fibrin glue in treatment of avascular necrosis of the femoral head *in vivo* by hepatocyte growth factor-transgenic mesenchymal stem cells. *Journal of Translational Medicine*. 2014;12:114. https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-114

94. Goncharov EN, Koval OA, Bezuglov EN, Engelgard M, Eremin II, Kotenko KV, De Jesus Encarnacion Ramirez M, Montemurro N. Comparative Analysis of Stromal Vascular Fraction and Alternative Mechanisms in Bone Fracture Stimulation to Bridge the Gap between Nature and Technological Advancement: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2024;12(2):342. https://doi.org/10.3390/biomedicines12020342

95. Goncharov EN, Koval OA, Bezuglov EN, De Jesus Encarnacion Ramirez M, Engelgard M, Eremin II, Saporiti A, Kotenko KV, Montemurro N. Stromal Vascular Fraction Therapy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina*. 2023;59(12):2090. https://doi.org/10.3390/medicina59122090

96. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б., Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Галстян И.А., Гринаковская О.С., Аксененко А.В., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Слободина Т.С., Жгутов Ю.А., Лаук-Дубицкий С.Е., Еремин П.С. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012;7(2):97-102.
Kotenko KV, Eremin II, Moroz BB, Bushmanov AYu, Nadezhina NM, Galstyan IA, Grinakovskaya OS, Aksenenko AV, Deshevoy YuB, Lebedev VG, Slobodina TS, Zhgutov YuA, Lauk-Dubitsky SE, Eremin PS. Cellular technologies in the treatment of radiation burns: the experience of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biochemical Center. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2012;7(2):97-102. (In Russ.).

97. Kotenko K, Moroz B, Nadezhina N, Galstyan I, Eremin I, Deshevoy J, Lebedev V, Slobodina T, Grinakovskaya D, Zhgutov Y, Bushmanov A. Successful treatment of localised radiation lesions in rats and humans by mesenchymal stem cell transplantation. *Radiation Protection Dosimetry*. 2012;151(4):661-665. https://doi.org/10.1093/rpd/ncs177

98. Котенко К.В., Уйба В.В., Корчажкина Н.Б., Петрова М.С., Михайлова А.А., Галкин Г.Н. *Инструкция по проведению дополнительных методов обследования и реабилитации спортсменов*. М. 2012.
Kotenko KV, Uiba VV, Korchazhkina NB, Petrova MS, Mikhailova AA, Galkin GN. *Instruktsiya po provedeniyu dopolnitel'nykh metodov obsledovaniya i reabilitatsii sportsmenov*. M. 2012. (In Russ.).

99. Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Ковалев С.А., Портнов В.В., Ржевский В.С. Эффективность методик ранней реабилитации в программах ускоренного выздоровления больных после хирургических вмешательств. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(6):408-411.
Korchazhkina NB, Mikhaylova AA, Kovalev SA, Portnov VV, Rzhevskiy VS. Effectiveness of early rehabilitation techniques in programs of accelerated recovery of patients after surgical interventions. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya*. 2019;18(6):408-411. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-6-408-411

100. Корчажкина Н.Б. Третий этап медицинской реабилитации в условиях санаторно-курортных организаций. Дальнейшее развитие санаторно-курортного лечения после оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. *Курортная медицина*. 2013;3:69-72.
Korchazhkina NB. The third stage of medical rehabilitation in the conditions of sanatorium-resort organizations. Further development of sanatorium treatment after the provision of specialized, including high-tech medical care. *Kurortnaya meditsina*. 2013;3:69-72. (In Russ.).

101. Котенко К.В., Уйба В.В., Корчажкина Н.Б., Петрова М.С., Киш А.А., Михайлова А.А. Повышение функциональных возможностей организма спортсменов циклических видов спорта. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;9:42-44.
Kotenko KV, Uiba VV, Korchazhkina NB, Petrova MS, Kish AA, Mikhailova AA. Increasing the functional capabilities of the body of athletes of cyclic sports. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013;9:42-44. (In Russ.).

102. *База данных научных исследований по применению физических факторов в хирургии*. Михайлова А.А., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Бельская Н.А., Ковалёв С.А., Горягин А.О. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2021621978, 16.09.2021. Заявка №2021621880 от 09.09.2021.
Baza dannykh nauchnykh issledovanij po primeneniyu fizicheskikh faktorov v khirurgii. Mikhailova AA, Kotenko KV, Korchazhkina NB, Bel'skaya NA, Kovalyov SA, Goryagin AO. Svidetel'stvo o registratsii bazy dannykh RU 2021621978, 16.09.2021. Zayavka №2021621880 ot 09.09.2021. (In Russ.).

103. Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А. Особенности применения стабилоплатформ с биологической обратной связью при различных социально значимых заболеваниях. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(2):103-106.
Korchazhkina NB, Mikhailova AA. Features of the use of stabiloplatforms with biological feedback for various socially significant diseases. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2019;18(2):103-106. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-2-103-106

Поступила 28.09.2024
Received 28.09.2024
Принята к печати 15.10.2024
Accepted 15.10.2024