

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ КАК НЕДООЦЕНЕННАЯ ПРИЧИНА НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОНЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (описание клинических случаев)

***Ключевые слова:** остеонекроз головки бедренной кости, мультифокальный остеонекроз, эндопротезирование, факторы риска, злоупотребление алкоголем, глюкокортикоиды.*

Остеонекроз головки бедренной кости – тяжелое дегенеративно-дистрофическое заболевание, которое характеризуется деструкцией костного вещества головки в наиболее уязвимых (нагружаемых) отделах. Вследствие быстрого прогрессирования в отсутствие надлежащего хирургического лечения остеонекроза головки бедренной кости, как правило, приводит к инвалидизации. Существует широкий спектр причин, обуславливающих развитие остеонекроза. К числу недооцененных причинных факторов этой патологии, по мнению авторов, следует отнести злоупотребление алкоголем.

В статье приведены два клинических наблюдения, в которых убедительно продемонстрирована роль злоупотребления алкоголем в качестве причины развития остеонекроза. У мужчины 44 лет длительное злоупотребление алкоголем привело к последовательному (в течение года) развитию остеонекроза головок обеих бедренных костей, а у женщины 26 лет, наряду с краткосрочным приемом глюкокортикоидов, способствовало формированию мультифокального нетравматического остеонекроза с поражением тазобедренных, правого коленного, плечевых суставов. Недооценку роли злоупотребления алкоголем в качестве причинного фактора остеонекроза авторы объясняют следующим. Во-первых, пациенты, как правило, стараются не афишировать свою пагубную привычку, а потому, в отличие от других предикторов риска развития остеонекроза бедренной кости (травм, серьезных соматических заболеваний, приема глюкокортикоидов), этот факт не находит отражения в медицинской документации. Во-вторых, у больных идиопатическими формами остеонекроза зачастую нет «закрепленного» врача-специалиста, который мог бы динамически наблюдать за пациентом и, следовательно, более тщательно мониторировать его состояние и факторы риска остеонекроза. При консультации такого пациента врач узкого профиля, как правило, ставит перед собой задачу в первую очередь исключить «свое заболевание», что делает больного уязвимым в плане выяснения причин остеонекроза. Приведенные клинические случаи демонстрируют необходимость учета в качестве весомого причинного фактора развития остеонекроза злоупотребление алкоголем.

Введение. Остеонекроз (ОН) головки бедренной кости – тяжелое дегенеративно-дистрофическое заболевание, которое характеризуется деструкцией костного вещества головки в наиболее уязвимых (нагружаемых) отделах [3]. Вследствие быстрого прогрессирования в отсутствие надлежащего хирургического лечения ОН головки бедренной кости, как правило, приводит к инвалидизации [6, 7]. Это имеет серьезные медико-социальные последствия, в том числе из-за того, что ОН бедренной кости поражает преимущественно лиц активного трудоспособного возраста – 35-45 лет [19]. Болевой синдром, сопровождающий заболевание, заставляет молодых людей менять привычный уклад жизни, снижать обычную повседневную активность, что отражается на их качестве жизни. Среди различных форм дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава доля ОН головки бедренной кости составляет от 1,2 до 4,7% [6].

Выделяют следующие основные факторы развития ОН головки бедренной кости: травматические повреждения тазобедренного сустава и оперативные

вмешательства на нем, различные аутоиммунные патологии, длительное лечение глюкокортикоидами (ГК), курение, алкоголизм [8, 32, 33]. Среди значимых факторов риска развития ОН также отмечают дисплазии тазобедренных суставов, метаболические заболевания костной ткани, коагулопатии, панкреатит, гиперлипидемии, хронические заболевания печени, воздействие ионизирующей радиации, проведение лучевой и химиотерапии, генетические аномалии и ряд других [2]. В определенном числе случаев развитие ОН головки бедренной кости у взрослых пациентов может явиться следствием перенесенных в детском возрасте заболеваний, таких, как врожденный вывих бедра и болезнь Пертеса [3].

Несмотря на столь значительное многообразие причин, вызывающих ОН бедренной кости, у внушительной части пациентов (до 40-50%) провоцирующий фактор установить не удается, и эти формы относят к идиопатическим [2].

Существует вполне обоснованное мнение, что при идиопатических формах зачастую недооценивается фактор злоупотребления алкоголем [4]. В авторитетных руководствах приводятся данные, демонстрирующие прямую связь между количеством потребления алкоголя и вероятностью развития ОН, которая на сегодняшний день уже выглядит очевидной [5, 9].

Линейные взаимоотношения между количеством потребления алкоголя и риском развития ОН головки бедренной кости были недавно вновь продемонстрированы результатами метаанализа, суммирующего исследования, проведенные среди жителей Японии [30]. Авторы работы, в частности, рассчитали, что употребление алкоголя в прошлом увеличивает риск заболевания в 2,62 раза, текущее употребление алкоголя повышает этот риск у лиц, выпивающих несколько раз в неделю, в 3,63 раза, а у лиц, употребляющих спиртное ежедневно, уже в 5,9 раза.

Большинство исследователей указывают, что алкоголь в качестве причинного фактора ОН головки бедренной кости в значительно большей мере характерен для мужчин, чем для женщин [11, 14, 19]. Это может быть связано не только с высокой распространенностью среди мужчин алкоголизма, но и с более высокой их чувствительностью к патогенному влиянию алкоголя [14].

Китайскими исследователями был проведен описательный анализ для обобщения эпидемиологических характеристик данных о случаях заболевания ОН головки бедренной кости за период с июля 2016 г. по декабрь 2018 г. В исследование было включено в общей сложности 1844 пациента с ОН головки бедренной кости (2945 тазобедренных суставов), в том числе 1302 мужчины и 542 женщины. В 37,2% случаев развитие ОН было спровоцировано длительным употреблением алкоголя, в 26,8% случаев ОН развился на фоне терапии ГК, и только 15,7% пациентов имели травматический характер ОН. Среди пациентов с алкогольным ОН головки бедренной кости подавляющим большинством оказались мужчины (85,9%). В общей сложности 188 (27,5 %) пациентов употребляли алкоголь в течение 6-10 лет (что составило самую высокую долю), а 280 пациентов (40,9 %) потребляли 3001-3500 мл алкоголя каждую неделю (самая высокая доля) [27].

Механизмы патогенного влияния алкоголя на головку бедренной кости, приводящие к её деструкции, – предмет активного изучения. Отдельные экспериментальные исследования предполагают косвенное участие в дегенеративных процессах алкогольного поражения печени [10, 24]. Однако всё больше появляется данных, указывающих на негативное воздействие алкоголя на процессы остеогенеза непосредственно в самой головке бедренной кости [12]. Этанол подавляет остеогенную пролиферацию мезенхимальных стволовых

клеток костей [15, 29], направляя их дифференцировку в сторону образования адипоцитов [29, 31]. Полагают, что алкоголь обуславливает формирование остеопении в головке бедренной кости, не только угнетая процессы остеогенеза, но и усиливая резорбцию костной ткани [18]. Словом, злоупотребление алкоголем способствует нарушению равновесия между процессами репарации и резорбции костной ткани в головке бедренной кости. Кроме того, в последнее время появились сведения, согласно которым этанол способен оказывать отрицательное воздействие на иммунные механизмы, задействованные в регуляции процессов костного ремоделирования [28].

Несмотря на столь очевидные негативные последствия злоупотребления алкоголя для костной ткани в целом и головки бедренной кости в частности, создается впечатление о продолжающейся недооценке этого фактора в клинической практике в качестве одной из реальных причин развития ОН головки бедренной кости.

Для иллюстрации приводим случай из нашей клинической практики.

Клинический случай 1. Больной Е., 44 года, в октябре 2019 г. был направлен на консультацию к ревматологу для уточнения причины выраженного вторичного двустороннего коксартроза, по поводу которого с интервалом в 10 месяцев в условиях Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (ФЦТОЭ) г. Чебоксары было проведено две реконструктивных операции – тотальное бесцементное эндопротезирование (ЭП) левого (ноябрь 2018 г.) и правого (сентябрь 2019 г.) тазобедренных суставов.

Из анамнеза заболевания известно, что первые боли в паховой области слева с иррадиацией в коленный сустав появились 2 года назад. Вначале боли носили малоинтенсивный характер, появлялись только при ходьбе. В течение нескольких месяцев выраженность болей нарастала, и они стали носить постоянный характер. При объективном осмотре травматологом-ортопедом были выявлены: атрофия мышц левого бедра, уплощение ягодичных мышц на стороне поражения, а также болезненное ограничение ротационных движений бедра, его отведения и относительное укорочение левой нижней конечности на 1 см.

При рентгенологическом исследовании костей таза с захватом тазобедренных суставов были обнаружены структурная перестройка, импрессионные переломы в субхондральных отделах головок бедренных костей с зонами коллапса, уплощение суставных поверхностей и потеря сферичности головок бедренных костей, нарастание остеосклеротических изменений преимущественно в головке левой бедренной кости, сужение суставных щелей тазобедренных суставов, что в совокупности свидетельствовало о наличии ОН головки бедренной кости и развитии вторичного двустороннего коксартроза (рис. 1).

Пациент проконсультирован эндокринологом, гастроэнтерологом, неврологом, гематологом, сосудистым хирургом. Заболевания и состояния, связанные с профилем этих консультантов и способные спровоцировать развитие ОН бедренной кости, были исключены. Это послужило основанием для установления диагноза «идиопатического ОН головки бедренной кости» и проведения в последующем тотального ЭП левого тазобедренного сустава. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. При контрольном осмотре травматологом-ортопедом через 6 месяцев клинических и рентгенологических признаков нестабильности эндопротеза выявлено не было.

Спустя 7-8 месяцев после реконструктивной операции на левом тазобедренном суставе пациент стал отмечать появление болей в правой паховой области. В последующем жалобы и клинические признаки стали аналогичным тем, что наблюдались при манифестации ОН головки бедренной кости слева. При рентгенологических исследованиях фиксировалась быстрая отрицательная динамика в виде прогрессирования деструкции

головки правой бедренной кости вплоть до полного ее остеолита (рис. 2). Была полностью утрачена опороспособность правой ноги, отмечался выраженный болевой синдром. Пациенту в сентябре 2019 г. проведено ЭП правого тазобедренного сустава.



Рис. 1. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов в прямой проекции, выполненная в ноябре 2018 г. (описание в тексте)



Рис. 2. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов в прямой проекции, выполненная в сентябре 2019 г. (описание в тексте)

Учитывая молодой возраст пациента, недавний дебют заболевания, приведший в короткие сроки к замене обоих тазобедренных суставов, потребовался более тщательный поиск причины развития ОН бедренных костей. Высказывалось предположение, что вторичный двусторонний коксартроз мог быть осложнением анкилозирующего спондилита, протекавшего с двусторонним кокситом. Однако отсутствие в анамнезе жалоб на боли в нижней части спины воспалительного характера, отсутствие антигена HLA B27 и рентгенологических признаков поражения крестцово-подвздошных сочленений (сacroiliита) опровергали этот диагноз.

При изучении анамнеза и тщательном анализе медицинской документации очевидных факторов, способных спровоцировать ОН головки бедренной кости, выявить не удалось, за исключением повышения ряда биохимических параметров,

характеризующих функциональное состояние печени. Сам пациент возникновение болевого синдрома в области тазобедренных суставов связывал с интенсивной физической нагрузкой (работал слесарем). Только после доверительной беседы с пациентом и его близкими родственниками удалось установить факт длительного (более 10 лет) систематического употребления большим количеством алкоголя («после работы каждый день») в достаточно больших дозах – 35-42 единиц алкоголя в неделю (1 единица – 8–10 г чистого алкоголя), что несоизмеримо выше допустимых доз.

Следует обратить внимание, что после первой операции пациент практически сразу возобновил систематическое употребление алкоголя. Вероятно, это обстоятельство в определенной мере и сказалось на относительно быстром поражении второго тазобедренного сустава. Кроме того, судя по данным литературы, двухсторонний ОН бедренных костей достаточно распространенное (до 75% случаев) явление [19], и, как правило, характерно для ОН нетравматического (как и в описанном случае) генеза.

Таким образом, приводимое наблюдение демонстрирует значимость злоупотребления алкоголем в качестве вероятной причины так называемой идиопатической формы ОН головки бедренной кости и указывает на недооценку этого фактора риска врачами, консультирующими и/или курирующими эту категорию больных.

Следует помнить, что своевременная (ранняя!) диагностика и фармакотерапия с учетом персонифицированных нарушений метаболизма костной ткани, направленная на восстановление кровоснабжения головки бедренной кости, ограничение гибели остеоцитов, позволяет остановить развитие заболевания и сохранить функцию сустава.

Традиционное обследование пациента с подозрением на ОН включает инструментальные и лабораторные методы исследования, а также выявление факторов риска развития заболевания (таблица).

Схема обследования пациента с подозрением на ОН

Метод обследования	Возможности метода исследования
Инструментальные методы исследования	
Рентгенография пораженного и контралатерального сустава	Оценка состояния костной ткани, исключение сопутствующей патологии
Магнитно-резонансная томография (МРТ) пораженного сустава с обязательным выполнением STIR-режима	Высокая информативность исследования на ранних (дорентгенологических) стадиях ОН. STIR-режим информативен для оценки объема поражения на начальных стадиях заболевания
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (рентгеновская денситометрия)	При подтверждении ОН по данным МРТ или рентгенографии рекомендовано выполнение рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости для выявления системной потери костной ткани и подтверждения диагноза остеопороза. Результат денситометрии обязательно учитывается при планировании лечения
Лабораторные исследования	
Общий анализ крови	Выявление сопутствующих заболеваний, определение противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)
Биохимический анализ крови, направленный на оценку функционального состояния печени (определение общего билирубина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП))	Выявление гепатита любой этиологии, с которым может быть связано нарушение синтеза активных метаболитов витамина D

Окончание табл.

Метод обследования	Возможности метода исследования
Биохимический анализ крови, направленный на оценку фосфорно-кальциевого обмена (определение общего кальция, фосфора, креатинина, активности щелочной фосфатазы)	Выявление метаболических остеопатий, определение противопоказаний к назначению бисфосфонатов (например, гипокальциемия, снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин)
Определение содержания глюкозы в крови	Выявление нарушений углеводного обмена, диагностики сахарного диабета
Витамин D (25(OH)D ₃) в крови	Уточнение степени гиповитаминоза D
Паратиреоидный гормон	В случае обнаружения высокого уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови показано проведение дифференциальной диагностики между первичной (аденома паращитовидной железы) и вторичной (на фоне низкого уровня общего кальция и витамина D в крови) формами гиперпаратиреоза
Маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, реакция Вассермана	Оценка риска проведения последующих манипуляций данному пациенту (внутрисуставные инъекции, оперативное лечение)
Общий анализ мочи	В случае обнаружения большого количества оксалатов при микроскопии мочевого осадка требуется выполнение ультразвукового исследования почек для исключения мочекаменной болезни
Уточнение анамнестических данных, направленных на выявление наиболее частых причин развития ОН	
Заболевания	Системная красная волчанка, васкулиты, коагулопатия, болезни печени и печеночная недостаточность, серповидно-клеточная анемия, болезнь Гоше, метаболические заболевания костей и суставов, трансплантация органа, гиперлипидемия, ВИЧ)
Терапия	Терапия ГК, полихимиотерапия, лучевая терапия
Травмы и операции	Перелом проксимального отдела бедренной кости или перелом диафиза бедренной кости со смещением, хирургическое лечение врожденной дисплазии тазобедренных суставов
Вредные привычки	Алкоголизм, курение
Другие	Дайвинг, другие гипербарические состояния, беременность

Пациенты не всегда готовы раскрыть факт злоупотребления алкоголем, вследствие чего представляется целесообразным использование ряда лабораторных тестов (сывороточные уровни АЛТ, АСТ, ГГТП, общего холестерина, триглицеридов, а также средний объем эритроцитов – *Mean Corpuscular Volume* (MCV)) в качестве объективного диагностического инструмента для выявления привычного употребления алкоголя у пациентов с ОН головки бедренной кости. В случае длительного употребления алкоголя наблюдается стойкое повышение уровней вышеуказанных биохимических параметров в сыворотке крови, а в общем анализе крови выявляется макроцитоз эритроцитов.

В недавнем исследовании, проведенном Н. Hamada et al., было показано, что у пациентов с ОН головки бедренной кости, ассоциированным с алкоголем, по сравнению с больными ОН, вызванного другими причинами, наблюдалось значительное повышение активности ГГТП наряду с умеренным увеличением уровней печеночных аминотрансфераз, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, что позволило авторам рекомендовать определение уровня ГГТП в качестве лабораторного маркера, указывающего на злоупотребление алкоголем у пациентов с ОН [16].

Более чем в 10% случаев клинически манифестный ОН головки бедренной кости сопровождается одновременным вовлечением плечевого и/или коленного суставов. ОН, развивающийся одновременно или последовательно в трех или более различных анатомических областях, принято считать мультифокальным [22, 26]. Доля мультифокального ОН в структуре всех случаев ОН невелика и составляет приблизительно 3%, но вследствие двустороннего поражения трех и более групп суставов такие пациенты считаются наиболее тяжелыми.

В исследовании W. Sun et al. было показано, что среди пациентов с мультифокальным ОН в 98–100% случаев имелось поражение головки бедренной кости, в 78–88% – коленного сустава и в 29–67% – головки плечевой кости [26]. Среднее же количество остеонекротических поражений составило 5,7 на одного пациента.

В другом исследовании авторами была поставлена задача уточнения локализации мультифокального ОН, связанного с терапией ГК, с помощью МРТ. Так, в период с 1986 по 2018 г. 107 пациентам после системной терапии ГК была выполнена МРТ тазобедренных, коленных, плечевых и голеностопных суставов (всего исследовано 856 суставов). ОН наблюдался в тазобедренном (68%), коленном (44%), голеностопном (17%) и плечевом (15%) суставах. На основании полученных результатов был предложен алгоритм скрининга мультифокального ОН по данным МРТ. Любой ОН, наблюдаемый в тазобедренных и/или коленных суставах, требует обязательного проведения МРТ-обследования голеностопных и плечевых суставов. При отсутствии ОН тазобедренных и коленных суставов дальнейшее обследование голеностопных и плечевых суставов, как полагают, не требуется [23].

Принято считать, что наиболее частым (в 50–70% случаев) фактором риска развития нетравматического мультифокального ОН является применение ГК [26]. В то время как злоупотребление алкоголем в качестве основной причины мультифокального ОН упоминается лишь в отдельных клинических случаях [20, 25].

Приводим собственное наблюдение, когда, по нашему мнению, употребление алкоголя в совокупности с кратковременной терапией ГК послужило причиной для развития мультифокального нетравматического ОН у молодой женщины.

Клинический случай 2. Больная В., 26 лет, инвалид 2-й группы, была госпитализирована в ФЦТОЭ (Чебоксары) для проведения тотального ЭП правого тазобедренного сустава. При поступлении предъявляла жалобы на ноющие боли в обоих плечевых, правом коленном, тазобедренных суставах в течение всего времени суток, резко усиливавшиеся даже при небольших движениях, в том числе и в ночное время, скованность и слабость в мышцах плечевого и тазового пояса. Отмечала выраженное ограничение движений в крупных суставах: не могла стоять, удерживая вертикальное положение тела, передвигалась только при помощи инвалидного кресла, из-за выраженных болей в плечевых суставах не могла ходить с опорой на костыли, затруднялась поднять руки вверх, завести их за голову, спину.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 22 лет перенесла острый серозный менингит, вероятно, вирусной этиологии, по поводу которого на протяжении 3 недель находилась на лечении в инфекционном стационаре, куда была госпитализирована с жалобами на сильные головные боли, постоянную тошноту, рвоту, повышение температуры тела до 38,5°C и нарастающую общую слабость. При физикальном осмотре были выявлены ригидность мышц затылка, положительный симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского. В гемограмме определялись лейкоцитоз до $16,5 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы 68%), тромбоцитоз до $521 \times 10^9/\text{л}$, гиперхромная макроцитарная анемия (гемоглобин 113 г/л), повышение СОЭ до 26 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечались

пятикратное повышение уровней АЛТ, АСТ, а также активности щелочной фосфатазы и ГГТП. Пациентка не отрицала факт частого употребления алкоголя на протяжении 4 лет. Выполнена люмбальная пункция, выявлен серозный характер ликвора. Этиологический фактор при проведении полимеразной цепной реакции не установлен. При проведении МРТ головного мозга определялась картина менингита с поражением оболочек мозга лобной области. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки умеренного увеличения и диффузного изменения паренхимы печени. В стационаре проводилась терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут на протяжении 3 недель с последующей постепенной полной отменой препарата (всего 1155 мг на курс), вводились кристаллоиды, осмотические и петлевые диуретики. В заключении стационарного лечения констатируется полное выздоровление от серозного менингита.

Вместе с тем в связи с появлением жалоб на боли в нижних конечностях стреляющего, периодического жгучего характера, чувство ломоты в них, слабость в ногах пациентка была сразу из инфекционного стационара переведена в ангионеврологическое отделение. При поступлении в неврологическом статусе: астенизирована, менингеальные знаки не выражены, анизокории, нистагма нет, в пробе Барре конечности удерживала, сухожильные рефлексы с рук и ног симметричные, определялась гиперестезия по полиневритическому типу в нижних конечностях, координаторные пробы – удовлетворительные, в позе Ромберга – пошатывание, походка атаксическая. Сохранялось четырехкратное повышение уровней печеночных трансаминаз в отсутствие положительных серологических маркеров вирусных гепатитов В и С. Состояние было расценено как последствия перенесенного острого серозного менингита с полинейропатическим синдромом (сенсорно-аксональная полинейропатия нижних конечностей, сенситивная атаксия с умеренным болевым синдромом). В отделении проводилось лечение НПВП, дезагрегантами, витаминами группы В, диуретиками, ноотропами с положительным эффектом от лечения.

Пациентка вела асоциальный образ жизни, злоупотребляла алкоголем. За медицинской помощью в течение года не обращалась.

В возрасте 24 лет впервые при физической нагрузке стала отмечать боли в правой паховой области, ягодице, по внутренней поверхности бедра и медиальной части коленного сустава. Позже боли стали появляться в состоянии покоя и ночью, утренняя скованность не превышала 1 часа. При рентгенологическом исследовании изменений со стороны крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов выявлено не было. В то время как на рентгенограмме коленных суставов в области медиального мыщелка дистального эпифиза правой бедренной кости определялись множественные мелкие кисты, чередующиеся с небольшими зонами уплотнения костной ткани линейной формы, расположенные субхондрально. Такая перестройка костной ткани в области медиального мыщелка бедренной кости при ретроспективной оценке рентгенограммы была расценена как начальные проявления ОН.

Обследование, проведенное в условиях ревматологического отделения, позволило исключить дебют системного заболевания соединительной ткани и спондилоартрита.

Спустя полгода значительно усилились боли в левом тазобедренном суставе, присоединились боли на противоположной стороне. При ходьбе стала использовать дополнительную опору – трость, а через 3 месяца перестала выходить на улицу, по дому была вынуждена передвигаться на инвалидном кресле.

При проведении МРТ тазобедренных суставов в стандартных последовательностях толщиной среза 4-5 мм определялись выраженная грибовидная деформация головок бедренных костей с наличием краевых остеофитов, высоко- и низкоинтенсивные фокусы (зоны склероза и некроза) в костной структуре, суставной хрящ дифференцировать не удалось, высота суставной щели была значительно снижена. В суставной полости выявлялась

жидкостное содержимое. Вышеописанные магнитно-резонансные признаки указывали на развитие ОН головок бедренных костей, вторичных синовита и коксартроза.

На рентгенограмме костей таза выявлялись выраженное неравномерное сужение суставной щели обоих тазобедренных суставов, грубая деформация головок бедренных костей, выраженная перестройка костной структуры (склерозно уплотненные костные балки, кистозные просветления), локальный остеопороз вертлужных впадин и вертелов обеих бедренных костей (рис. 3).

В биохимическом анализе крови отмечались пятикратное повышение уровней печеночных ферментов, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии Z-критерий в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости составил «-2,4» стандартного отклонения, что указывало на снижение минеральной плотности кости ниже возрастной нормы, вероятно обусловленное хроническим употреблением алкоголя и дефицитом витамина D.

При объективном осмотре травматологом-ортопедом ФЦТОЭ выявлена резко болезненная пальпация обоих тазобедренных и правого коленного суставов, значительное ограничение пассивных движений в них. Выраженная гипотрофия ягодичных мышц, мышц бедер и голени, без сосудистых расстройств.



Рис. 3. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов в прямой проекции (описание в тексте)

При оценке объема активных движений в плечевых суставах определялись ограничение отведения и значительное ограничение ротационных движений.

В связи с жалобами на интенсивные боли постоянного характера в обоих плечевых суставах, не исчезающие даже в состоянии покоя, пациентке были выполнены рентгенограммы плечевых суставов, на которых также обнаружены признаки ОН головок обеих плечевых костей, больше выраженного справа (рис. 4).

На основании клинико-рентгенологических данных был выставлен диагноз «Мультифокальный нетравматический ОН с поражением тазобедренных, правого коленного, плечевых суставов, IV стадии, осложненный развитием двустороннего вторичного коксартроза III рентгенологической стадии; правостороннего гонартроза II стадии». Пациентке было рекомендовано в первую очередь проведение тотального эндопротезирования (ЭП) тазобедренных суставов.

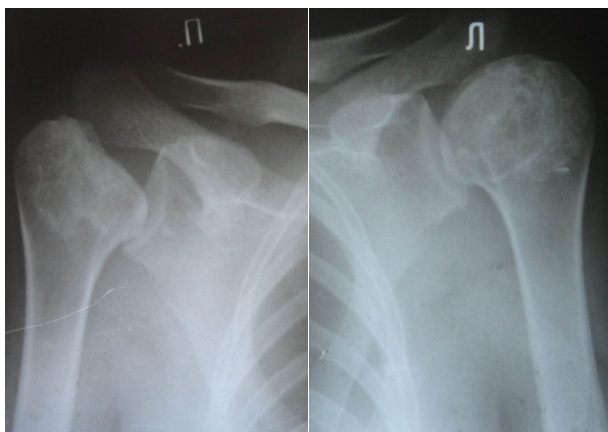


Рис. 4. Рентгенограмма плечевых суставов в прямой проекции

Вероятнее всего, развитие мультифокального ОН, равно как и сенсорно-аксональной полинейропатии нижних конечностей, и хронического гепатита с высокой биохимической активностью связано с хронической интоксикацией алкоголем.

В условиях ФЦТОЭ пациентке с разницей в полгода было проведено тотальное ЭП обоих тазобедренных суставов.

Последний осмотр травматолога-ортопеда ФЦТОЭ проведен в марте 2016 г., состояние эндопротезов на тот момент было удовлетворительным, амплитуда движений в прооперированных суставах была в полном объеме. Рекомендовано ЭП плечевых суставов в плановом порядке, однако пациентка в ФЦТОЭ больше не обращалась.

Таким образом, у молодой пациентки в отсутствие заболевания, индикаторного для ОН, на фоне длительного злоупотребления алкоголем (на протяжении 5 лет) и краткосрочного приема ГК в небольшой курсовой дозой (1155 мг) произошло последовательное развитие ОН в правом коленном, тазобедренных и плечевых суставах.

По данным литературы, ОН развивается у 10–30% больных, принимающих ГК. Еще в большом проценте случаев (50–70%) прием ГК рассматривается как основная причина возникновения мультифокального ОН. Развитие ОН головок бедренных костей при применении ГК напрямую связано с дозой и длительностью их приема. В группу риска развития ОН включаются пациенты, как получающие преднизолон в дозе более 20 мг/сут в течение 1 месяца, так и получившие курсовую дозу более 2 г за 2-3 месяца [21]. Было показано, что повышение среднесуточной дозы преднизолона на каждые 10 мг приводит к увеличению риска развития ОН в последующие полгода терапии в 4,6 раза.

D. Zhao et al. было показано, что кумулятивная доза метилпреднизолона более 4000 мг является значительным фактором риска развития мультифокального ОН с эпифизарными и диафизарными поражениями [33].

C.H. Flouzat-Lachaniette et al. предпринята попытка оценки риска развития ОН других локализаций после диагностики мультифокального ОН, связанного с терапией ГК, у пациентов, продолжающих лечение препаратами данной группы. Из 200 пациентов, наблюдаемых в среднем в течение 15 лет, у 35 пациентов (17,5%) за период исследования развились новые очаги ОН. Сначала бессимптомные поражения становились со временем клинически манифестными,

наблюдалось большое количество случаев рентгенологического прогрессирования ОН, что привело в общей сложности к 258 артропластикам (ЭП 187 бедренных, 51 плечевых и 20 коленных суставов). Было показано, что продолжение приема пиковых доз (> 200 мг) ГК предсказывало ($p = 0,04$) появление новых костных поражений, а продолжение приема данных препаратов без пиковых доз представляло риск более быстрого развития коллапса кости [13].

А. Krez et al. при изучении факторов риска ОН с вовлечением нескольких суставов у пациентов, получавших ГК, обнаружили, что риск мультифокального ОН был в 12 раз выше у тех пациентов, у которых был выявлен еще один (второй) фактор риска ОН (95 % доверительный интервал: 3,2; 44,4) [17].

ГК вызывают ОН путем как прямого, так и опосредованного влияния. Прямое воздействие заключается в повышении скорости апоптоза остеобластов, остеоцитов и эндотелиоцитов. Опосредованное влияние реализуется через повышение гиперкоагуляции, снижение ангиогенеза, гиперпродукции локального синтеза вазоактивных биоаминов, которые могут способствовать усугублению ишемии кости. Повышение внутрикостного давления и увеличение доли жировой ткани в костном мозге также приводят к уменьшению кровоснабжения пораженного участка. Определенную роль в развитии ОН, связанного с приемом ГК, могут иметь и генетические факторы, такие, как генетические различия в аффинности рецепторов к ГК, скорость локального тканевого метаболизма кортикостероидов до неактивных форм.

Что касается такого фактора риска ОН, как злоупотребление алкоголем, следует отметить, что очень часто имеет место недооценка его роли в качестве причинного фактора, что объясняется, на наш взгляд, следующим. Во-первых, пациенты, как правило, стараются не афишировать свою пагубную привычку, а потому, в отличие от других предикторов риска развития ОН бедренной кости (травм, серьезных соматических заболеваний, приема ГК [1]), этот факт не находит отражения в медицинской документации. Во-вторых, у больных идиопатическими формами ОН зачастую нет «закрепленного» врача-специалиста, который мог бы динамически наблюдать за пациентом и, следовательно, более тщательно мониторировать его состояние и факторы риска ОН бедренной кости. При консультации такого пациента врач узкого профиля, как правило, ставит перед собой задачу в первую очередь исключить «свое заболевание», что делает больного уязвимым в плане выяснения причин ОН.

Что касается самих больных, то они без помощи врача могут и не осознавать необходимость прекращения злоупотребления алкоголем для предотвращения ОН длинных трубчатых костей и/или ЭП. А ведь из-за дебюта заболевания у большинства пациентов в относительно молодом возрасте вероятность реэндопротезирования с годами только возрастает. Отказ от злоупотребления алкоголем в таких случаях должен восприниматься как действенная мера вторичной профилактики этой серьезной патологии.

Литература

1. Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Множественные нетравматические остеонекрозы крупных суставов у молодого человека, спровоцированные непродолжительным лечением глюкокортикоидами // РМЖ. 2016. Т. 24, № 2. С. 125–128.
2. Бородин С.В., Волков Е.Е., Гордеев М.В., Голощапов А.П. Факторный анализ биохимических и клинических показателей асептического некроза головки бедренной кости // Гений ортопедии. 2018. № 4. С. 487–491. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-487-491.
3. Джураев А.М., Рахматуллаев Х.Р., Тилавов Р.Х. и др. Хирургическое лечение асептического некроза головки бедренной кости у детей // Гений ортопедии. 2015. № 4. С. 17–20. DOI: 10.18019/1028-4427-2015-4-17-20.

4. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 17–24.
5. Ревматические заболевания: в 3 т. II. Заболевания костей и суставов: пер. с англ. / под ред. Дж.Х. Клиппела и др.; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 459–471.
6. Коваленко А.Н., Ахтямов И.Ф. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости // Гений ортопедии. 2010. № 2. С. 138–144.
7. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Мясоедов А.А., Иржанский А.А. Сравнительная характеристика результатов лечения ранних стадий остеонекроза головки бедренной кости различными методами декомпрессии // Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22, № 3. С. 7–21. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-7-21.
8. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 6. С. 637–645.
9. Секреты ревматологии / под ред. С.Д. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 427–435.
10. Шушарин А.Г., Бирюкова М.С., Половинка М.П. и др. Исследование дегенеративных процессов в головке бедренной кости на фоне длительной алкогольной интоксикации // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, № 4. С. 4–8.
11. Chan V.W., Chan P.K., Chiu K.Y. et al. Why do Hong Kong patients need total hip arthroplasty? An analysis of 512 hips from 1998 to 2010. *Hong Kong Med J.*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 11–15. DOI: 10.12809/hkmj144483.
12. Chen Y.X., Zhu D.Y., Xu Z.L. et al. The protective effect of cordycepin on alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 42, no. 6, pp. 2391–2403. DOI: 10.1159/000480181.
13. Flouzat-Lachaniette C.H., Roubineau F., Heyberger C. et al. Multifocal osteonecrosis related to corticosteroid: ten years later, risk of progression and observation of subsequent new osteonecrosis. *Int Orthop.*, 2016, vol. 40, no. 4, pp. 669–672. DOI: 10.1007/s00264-015-3060-8.
14. Fukushima W., Fujioka M., Kubo T. et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.*, 2010, vol. 468, no. 10, pp. 2715–2724. DOI: 10.1007/s11999-010-1292-x.
15. Guo Y.J., Luo S.H., Tang M.J. et al. Muscone exerts protective roles on alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Pharmacother*, 2018, vol. 97, pp. 825–832. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.025.
16. Hamada H., Ando W., Takao M., Sugano N. Gamma-glutamyl transferase: a useful marker of habitual drinking in cases of alcohol-associated osteonecrosis of the femoral head. *Alcohol*. 2021, vol. 56, no. 2, pp. 175–180. doi: 10.1093/alcalc/agaa117.
17. Krez A., Lane J., Heilbronner A. et al. Risk factors for multi-joint disease in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Osteoporos Int*, 2021, vol. 32, no. 10, pp. 2095–2103. doi: 10.1007/s00198-021-05947-x.
18. Luo Z., Liu Y., Liu Y. et al. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. *Cell Mol Life Sci.*, 2017, vol. 74, no. 24, pp. 4443–4453. DOI:10.1007/s00018-017-2585-y.
19. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol.*, 2007, vol. 63, № 1. P. 16–28.
20. Moon J.G., Shetty G.M., Biswal S. et al. Alcohol-induced multifocal osteonecrosis: a case report with 14-year follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2008, vol. 128, no. 10, pp. 1149–1152. DOI: 10.1007/s00402-007-0563-9.
21. Mont M., Jones L., Hungerford D. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2006, vol. 88, pp. 1117–1132.
22. Mont M.A., Jones L.C., La Porte D.M. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1999, vol. 36, pp. 312–326.
23. Nawata K., Nakamura J., Hagiwara S. et al. Predictive value of magnetic resonance imaging for multifocal osteonecrosis screening associated with glucocorticoid therapy. *Mod Rheumatol.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 586–591. DOI: 10.1080/14397595.2019.1623363.
24. Okazaki S., Nagoya S., Tateda K. et al. Experimental rat model for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int J Exp Pathol.*, 2013, vol. 94, no. 5, pp. 312–319. DOI: 10.1111/iep.12035.
25. Roach R., Miller D., Griffiths D. Multifocal osteonecrosis predominantly affecting the knees secondary to chronic alcohol ingestion: a case report and review. *Acta Orthopaedica Belgica*, 2006, vol. 72, no. 2, pp. 234–236.
26. Sun W., Shi Z., Gao F. et al. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. *Sci Rep.*, 2016, vol. 11, no. 6, p. 29576. DOI: 10.1038/srep29576.
27. Tan B., Li W., Zeng P. et al. Epidemiological study based on China osteonecrosis of the femoral head database. *Orthop Surg*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 153–160. doi: 10.1111/os.12857.
28. Wang X., Chen X., Lu L., Xijie Yu. X. Alcoholism and osteoimmunology. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, vol. 28, pp. 1815–1828. DOI: 10.2174/1567201816666190514101303.

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, vol. 410, pp. 213–224. DOI: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83.

30. Yoon B.H., Kim T.Y., Shin I.S. et al. Alcohol intake and the risk of osteonecrosis of the femoral head in Japanese populations: a dose-response meta-analysis of case-control studies. *Clin Rheumatol.*, 2017, vol. 36, no. 11, pp. 2517–2524. DOI: 10.1007/s10067-017-3740-4.

31. Yu H., Zhu D., Liu P. et al. Osthole stimulates bone formation, drives vascularization and retards adipogenesis to alleviate alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Cell Mol Med.*, 2020, vol. 24, no. 8, pp. 4439–4451. DOI: 10.1111/jcmm.15103.

32. Zhao D., Yu M., Hu K. et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey. *Chin Med J.*, 2015, vol. 128, no. 21, p. 2843.

33. Zhao D., Zhang F., Wang B. et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *Journal of Orthopaedic Translation*, 2020, vol. 21, pp. 100–110. DOI: 10.1016/j.jot.2019.12.004.

БАШКОВА ИННА БОРИСОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (inbabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

МАДЯНОВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Inna B. BASHKOVA, Igor V. MADYANOV

ALCOHOL ABUSE AS AN UNDERESTIMATED CAUSE OF NON-TRAUMATIC OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD (description of clinical cases)

Key words: osteonecrosis of the femoral head, multifocal osteonecrosis, endoprosthetics, risk factors, alcohol abuse, glucocorticoids.

Osteonecrosis of the femoral head is a severe degenerative-dystrophic disease, which is characterized by the destruction of the bone substance in the head in the most vulnerable (loaded) parts. Due to a rapid progression in the absence of proper surgical treatment, osteonecrosis of the femoral head, as a rule, results in disability. There is a wide range of causes that cause the development of osteonecrosis. According to the authors, alcohol abuse should be attributed to the underestimated causal factors of this pathology.

The article presents two clinical observations which convincingly demonstrate the role of alcohol abuse as a cause of osteonecrosis. In a 44-year-old man prolonged alcohol abuse led to a progressive (within a year) advance of osteonecrosis in the heads of both femurs, and in a 26-year-old woman, along with a short-term intake of glucocorticoids, it contributed to the formation of multifocal non-traumatic osteonecrosis with damage to the pelvic, right knee, shoulder joints.

The authors explain underestimated role of alcohol abuse as a causal factor of osteonecrosis as follows. Firstly, patients, as a rule, try not to display their addiction, and therefore, unlike other predictors of developing femoral bone osteonecrosis (injuries, serious somatic diseases, taking glucocorticoids), this fact is not reflected in medical documentation. Secondly, patients with idiopathic forms of osteonecrosis often do not have an "assigned" doctor who could dynamically follow up the patient and, consequently, monitor more carefully his condition and risk factors for osteonecrosis. When consulting such a patient, a subspecialist, as a rule, sets himself the task first of all to exclude "his disease", which makes the patient vulnerable in terms of finding out the causes of osteonecrosis. These clinical cases demonstrate the need to take into account alcohol abuse as a significant causal factor in the development of osteonecrosis.

References

1. Bashkova I.B., Madjanov I.V. *Mnozhestvennye netravmaticheskie osteonekrozy krupnykh sustavov u mladogo cheloveka, sprovocirovannye neprodolzhitel'nym lecheniem glukokortikoidami* [Multiple

non-traumatic osteonecrosis of large joints in a young man, provoked by short-term treatment with glucocorticoids]. *RMJ*, 2016, vol. 24, no. 2, pp. 125–128.

2. Borodin S.V., Volkov E.E., Gordeev M.V., Goloshchapov A.P. *Fakturnyi analiz biohimicheskikh i klinicheskikh pokazatelei asepticheskogo nekroza golovki bedrennoi kosti* [Factor analysis of biochemical and clinical indicators of aseptic necrosis of the femoral head]. *Genii ortopedii*, 2018, no. 4, pp. 487–491. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-487-491.

3. Dzhuraev A.M., Rahmatullaev H.R., Tilavov R.H. et al. *Hirurgicheskoe lechenie asepticheskogo nekroza golovki bedrennoj kosti u detej* [Surgical treatment of aseptic necrosis of the femoral head in children]. *Genii ortopedii*, 2015, no. 4, pp. 17–20. DOI: 10.18019/1028-4427-2015-4-17-20.

4. Il'inyh E.V., Barskova V.G., Lidov P.I., Nasonov E.L. *Osteonekroz. Chast' 1. Faktory riska i patogenez* [Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis]. *Sovremennaja revmatologiya*, 2013, no. 1, pp. 17–24.

5. Klippel J.H., Stone J.H., Crofford L.J., White P., eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 30th ed. New York, Springer, 2008, 739 p. (Russ. ed.: Nasonov E.L., Nasonova V.A., Olyunina Yu.A. *Revmaticheskie zabolevaniya*. V 3 t. T. II. *Zabolevaniya kostei i sustavov*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012).

6. Kovalenko A.N., Ahtjamov I.F. *Etiologija i patogenez asepticheskogo nekroza golovki bedrennoj kosti* [Etiology and pathogenesis of aseptic necrosis of the femoral head]. *Genii ortopedii*, 2010, no. 2, pp. 138–144.

7. Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Mjasoedov A.A., Irzhanskii A.A. *Sravnitel'naya kharakteristika rezul'tatov lecheniya rannikh stadij osteonekroza golovki bedrennoj kosti razlichnymi metodami dekompressii* [Comparative characteristics of the results of treatment of early stages of osteonecrosis of the femoral head by various decompression methods]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 2016, vol. 22, no. 3, pp. 7–21. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-7-21.

8. Torgashin A.N., Rodionova S.S., Shumskii A.A. et al. *Lechenie asepticheskogo nekroza golovki bedrennoj kosti. Klinicheskie rekomendacii* [Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical recommendations]. *Nauchno-prakticheskaja revmatologiya*, 2020, vol. 58, no. 6, pp. 637–645.

9. West S.G., ed. *Rheumatology Secrets*, 3rd ed. Mosby, 2014, 744 p. (Russ. ed.: Lesnyak O.M., ed. *Sekrety revmatologii*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018).

10. Shusharin A.G., Birjukova M.S., Polovinka M.P. et al. *Issledovanie degenerativnykh processov v golovke bedrennoj kosti na fone dlitel'noi alkogol'noi intoksikacii* [Investigation of degenerative processes in the femoral head against the background of prolonged alcohol intoxication]. *Sibirskii nauchnyi medicinskii zhurnal*, 2015, vol. 35, no. 4, pp. 4–8.

11. Chan V.W., Chan P.K., Chiu K.Y. et al. Why do Hong Kong patients need total hip arthroplasty? An analysis of 512 hips from 1998 to 2010. *Hong Kong Med J*, 2016, vol. 22, no. 1, pp. 11–15. DOI: 10.12809/hkmj144483.

12. Chen Y.X., Zhu D.Y., Xu Z.L. et al. The protective effect of cordycepin on alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Cell Physiol Biochem*, 2017, vol. 42, no. 6, pp. 2391–2403. DOI: 10.1159/000480181.

13. Flouzat-Lachaniette C.H., Roubineau F., Heyberger C. et al. Multifocal osteonecrosis related to corticosteroid: ten years later, risk of progression and observation of subsequent new osteonecrosis. *Int Orthop*, 2016, vol. 40, no. 4, pp. 669–672. DOI: 10.1007/s00264-015-3060-8.

14. Fukushima W., Fujioka M., Kubo T. et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, vol. 468, no. 10, pp. 2715–2724. DOI: 10.1007/s11999-010-1292-x.

15. Guo Y.J., Luo S.H., Tang M.J. et al. Muscone exerts protective roles on alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Pharmacother*, 2018, vol. 97, pp. 825–832. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.025.

16. Hamada H., Ando W., Takao M., Sugano N. Gamma-glutamyl transferase: a useful marker of habitual drinking in cases of alcohol-associated osteonecrosis of the femoral head. *Alcohol*. 2021, vol. 56, no. 2, pp. 175–180. doi: 10.1093/alcalc/agaa117.

17. Krez A., Lane J., Heilbronner A. et al. Risk factors for multi-joint disease in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Osteoporos Int*, 2021, vol. 32, no. 10, pp. 2095–2103. doi: 10.1007/s00198-021-05947-x.

18. Luo Z., Liu Y., Liu Y. et al. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia. *Cell Mol Life Sci.*, 2017, vol. 74, no. 24, pp. 4443–4453. DOI:10.1007/s00018-017-2585-y.

19. Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol.*, 2007, vol. 63, № 1. P. 16–28.

20. Moon J.G., Shetty G.M., Biswal S. et al. Alcohol-induced multifocal osteonecrosis: a case report with 14-year follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2008, vol. 128, no. 10, pp. 1149–1152. DOI: 10.1007/s00402-007-0563-9.

21. Mont M., Jones L., Hungerford D. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2006, vol. 88, pp. 1117–1132.

22. Mont M.A., Jones L.C., La Porte D.M. Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1999, vol. 36, pp. 312–326.
23. Nawata K., Nakamura J., Hagiwara S. et al. Predictive value of magnetic resonance imaging for multifocal osteonecrosis screening associated with glucocorticoid therapy. *Mod Rheumatol.*, 2020, vol. 30, no. 3, pp. 586–591. DOI: 10.1080/14397595.2019.1623363.
24. Okazaki S., Nagoya S., Tateda K. et al. Experimental rat model for alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Int J Exp Pathol.*, 2013, vol. 94, no. 5, pp. 312–319. DOI: 10.1111/iep.12035.
25. Roach R., Miller D., Griffiths D. Multifocal osteonecrosis predominantly affecting the knees secondary to chronic alcohol ingestion: a case report and review. *Acta Orthopaedica Belgica*, 2006, vol. 72, no. 2, pp. 234–236.
26. Sun W., Shi Z., Gao F. et al. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. *Sci Rep.*, 2016, vol. 11, no. 6, p. 29576. DOI: 10.1038/srep29576.
27. Tan B., Li W., Zeng P. et al. Epidemiological study based on China osteonecrosis of the femoral head database. *Orthop Surg*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 153–160. doi: 10.1111/os.12857.
28. Wang X., Chen X., Lu L., Xijie Yu. X. Alcoholism and osteoimmunology. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, vol. 28, pp. 1815–1828. DOI: 10.2174/1567201816666190514101303.
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, vol. 410, pp. 213–224. DOI: 10.1097/01.blo.0000063602.67412.83.
30. Yoon B.H., Kim T.Y., Shin I.S. et al. Alcohol intake and the risk of osteonecrosis of the femoral head in Japanese populations: a dose-response meta-analysis of case-control studies. *Clin Rheumatol.*, 2017, vol. 36, no. 11, pp. 2517–2524. DOI: 10.1007/s10067-017-3740-4.
31. Yu H., Zhu D., Liu P. et al. Osthole stimulates bone formation, drives vascularization and retards adipogenesis to alleviate alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Cell Mol Med.*, 2020, vol. 24, no. 8, pp. 4439–4451. DOI: 10.1111/jcmm.15103.
32. Zhao D., Yu M., Hu K. et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey. *Chin Med J.*, 2015, vol. 128, no. 21, p. 2843.
33. Zhao D., Zhang F., Wang B. et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *Journal of Orthopaedic Translation*, 2020, vol. 21, pp. 100–110. DOI: 10.1016/j.jot.2019.12.004.

INNA B. BASHKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Russia, Cheboksary (innabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

IGOR V. MADYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University; Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Institute of Advanced Medical Training, Russia, Cheboksary (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Формат цитирования: Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Злоупотребление алкоголем как недооцененная причина нетравматического остеонекроза головки бедренной кости (описание клинических случаев) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2021. – № 4. – С. 39–53. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-39-53.