



РОЛЬ СОСУДИСТЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА КОСТНОЙ ТКАНИ

Н.А. Мартусевич¹, Е.В. Гудкевич², А.Э. Мурзич³

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

E-mail: martusevitch@mail.ru

Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница г. Минска»², E-mail: katherinegoodkevich@gmail.com

Государственное учреждение «РНПЦ травматологии и ортопедии»³, E-mail: maе77@list.ru

УДК 616.71-002.4-02

Ключевые слова: асептический некроз, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, метаболизм костной ткани, остеопротегерин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.А. Мартусевич, Е.В. Гудкевич, А.Э. Мурзич. Роль сосудистых и метаболических факторов в патогенезе нетравматического асептического некроза костной ткани. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 427–431.

Асептический некроз представляет собой заболевание, которое встречается в основном среди мужчин трудоспособного возраста. Актуальность его обусловлена высокой инвалидизацией, связанной с поражением в большинстве случаев тазобедренного сустава, высокой частотой двустороннего вовлечения суставов и исходом во вторичный остеоартрит.

Целью данного обзора является анализ и обсуждение различных патофизиологических механизмов развития асептического некроза как с позиции метаболического синдрома, так и костного обмена. Асептический некроз возникает вследствие значительного снижения кровотока в участке костной ткани, что реализуется за счет двух основных моментов: а) окклюзии просвета сосудов тромбом, эмболом, спазмом либо б) компрессии сосудов вследствие повышения внутрикостного давления.

Особое внимание в данном обзоре уделено звеньям патогенеза метаболического синдрома, при котором могут реализоваться оба вышеописанных механизма развития асептического некроза. На возникновение асептического некроза при метаболическом синдроме влияют эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, повышение внутрикостного давления, развитие остеопороза. Связь костного метаболизма и сосудистой патологии может быть реализована с помощью системы OPG/RANK/RANKL, что несомненно представляет интерес для понимания патогенеза асептического некроза.

THE ROLE OF VASCULAR AND METABOLIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF NONTRAUMATIC AVASCULAR NECROSIS OF BONE TISSUE

N.A. Martusevich¹, E.V. Gudkevich², A.E. Murzich³

Belarusian State Medical University¹,

Minsk City Clinical Hospital № 6²,

State Institution «Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics»³,

Key words: avascular necrosis of the bone, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, atherosclerosis, bone turnover, osteoprotegerin.

FOR REFERENCES. N.A. Martusevich, E.V. Gudkevich, A.E. Murzich. The Role of Vascular and Metabolic Factors in the Pathogenesis of Nontraumatic Avascular Necrosis of Bone Tissue. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 427–431.

Avascular necrosis of bone is a disease affecting predominantly men of working age. It steadily progresses to secondary osteoarthritis. The rate of disability is high because hip joint is most commonly affected by avascular necrosis; moreover, the rate of bilateral hip joint involvement is also high. The aim of the present review is to analyze and discuss several pathophysiological mechanisms of avascular necrosis in the context of metabolic syndrome and bone turnover. Avascular necrosis occurs due to critically decreased blood flow to the bone, which results from a) vascular occlusion with local thrombi, emboli, vasospasm or b) extrinsic compression of intraosseous vessels due to increased pressure within the bone. It is important to discuss the components of metabolic syndrome pathogenesis, which may possibly lead to avascular necrosis due to both aforementioned mechanisms. Particularly, in patients with metabolic syndrome avascular necrosis may be caused by endothelial dysfunction, dyslipidemia, increased intraosseous pressure and development of osteoporosis. The recent findings demonstrate that in avascular necrosis there is a possible interaction between bone turnover and vascular pathology, which occurs through OPG/RANK/RANKL axis. This fact represents a new concept of understanding avascular necrosis pathways.



Асептический некроз (АН) костной ткани – это патологическое состояние, представляющее собой гибель остеоцитов и коллапс суставной поверхности кости, связанное со множественными возможными причинами, вызывающими снижение кровотока в субхондральной кости [1].

Данное заболевание занимает отдельное место в структуре причин вторичного остеоартрита. Последний описывается как финальная стадия АН в различных классификационных системах: IV стадия по системам Ficat/Arlet и ARCO, VI стадия по системе Steinberg/UPenn [1].

АН встречается в основном среди молодых людей с большой ожидаемой продолжительностью жизни и высокими функциональными потребностями, преимущественно молодых мужчин трудоспособного возраста [1, 2]. Данное заболевание может поражать различные суставы, однако чаще всего локализуется в головке бедренной кости. При данной локализации отмечается также наиболее неблагоприятное влияние АН на трудоспособность пациентов.

На настоящий момент точные эпидемиологические данные по АН головки бедренной кости (АНГБК) отсутствуют, немногочисленные публикации из отдельных стран свидетельствуют о недостаточном изучении распространенности данного заболевания. Так, в США ежегодно выявляется 10000–20000 новых случаев АНГБК [3, 4], в Германии – 5000–7000 [5], в Японии – 10100–12800 [6], в Южной Корее – 14100 случаев [7].

По данным литературы, вероятность вовлечения в процесс второго тазобедренного сустава составляет 50–75 % [8–10], что в большинстве случаев ведет к инвалидности. Прогноз для сохранения головки бедра может быть улучшен при установлении диагноза АНГБК на 1–2 стадиях. Ранняя диагностика требует проведения дорогостоящих исследований (магнитно-резонансной и компьютерной томографии), однако в большинстве случаев АН выявляется при помощи рентгенографии на поздних стадиях, после развития необратимых изменений в субхондральной кости [8].

В связи с высокой частотой двустороннего АНГБК, а также поздней диагностикой данного заболевания, практически всем пациентам на различных этапах требуется проведение операции эндопротезирования, которая в настоящее время является основным хирургическим методом лечения. Вмешательства по поводу АНГБК поздних стадий составляют 5–12 % в структуре всех операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [3, 4], а в некоторых странах до 50–60 % [11].

Анализ и сопоставление данных литературы позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы, в частности, поиска новых маркеров и возможных факторов риска АН.

Механизмы развития нетравматического асептического некроза костной ткани

В настоящее время АН считают мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого играют роль травматические и нетравматические

события. В данном обзоре мы рассмотрим механизмы развития нетравматического АН.

Ключевым моментом патологической цепи событий при развитии нетравматического АН является расстройство кровообращения в микроциркуляторном русле, приводящее к ишемии и гибели участка костной ткани [12]. Тем не менее, существует несколько механизмов, способствующих развитию ишемии костной ткани. Принципиально их можно разделить на внутри- и внекостные, а также внутри- и внесосудистые факторы (таблица).

Сосудистая окклюзия вне- и внутрикостных сосудов может быть вызвана атеротромбозом, жировой и воздушной эмболией, закупоркой аномальными эритроцитами [13, 14]. Кроме того, сосуды могут напрямую повреждаться вследствие васкулита, а также воспаления, индуцированного радиацией и токсичными веществами [12].

Экстравазаты крови, жировые и другие клеточные элементы костного мозга могут приводить к компрессии артерий и вен извне [15, 16]. Наиболее подробно данные механизмы описаны для стероид- и алкоголь-индуцированного АН. В литературе отмечается, что при этом возникает гипертрофия адипоцитов, гиперлипидемия, жировая инфильтрация печени, жировая эмболия [17], [18]. С другой стороны, алкоголь и глюкокортикостероиды вызывают дифференцировку стволовых клеток стромы костного мозга в адипоциты, их пролиферацию, отложение в них триглицеридов, что создает повышение давления внутри кости [16, 17, 19]. В остеоцитах были обнаружены значительные количества липидных отложений, что вызывало их гибель. Кроме того, в ходе исследований была обнаружена пониженная экспрессия остеокальцина на клетках. Таким образом, алкоголь индуцирует адипогенез и подавляет остеогенез в кости [16]. Аналогичные изменения были обнаружены при применении глюкокортикостероидов [17]. Учитывая, что кость представляет собой замкнутое пространство, повышение давления может достигать критического уровня, окклюзируя внутрикостные сосуды и вызывая некроз [20]. В дальнейшем гибель костной ткани сопровождается активацией репаративных процессов, которые заключаются в неоваскуляризации участка некротической ткани. По вновь образованным сосудам в некротический участок попадают мезенхимальные

Таблица – Группы причин асептического некроза

Причины	Внутрисосудистые факторы	Внесосудистые факторы
Внутрикостные факторы	Артериальные и венозные факторы	Повышение внутрикостного давления
Внекостные факторы	Артериальные факторы	Капсулярные факторы



клетки, которые дифференцируются в клетки костной ткани. Нежизнеспособная трабекулярная кость медленно резорбируется, но вновь образованная кость механически несостоятельна, вследствие чего происходит субхондральный коллапс в данном участке с последующим развитием вторичного остеоартрита [12].

Согласно данным литературы, вышеописанные механизмы развития стероид- и алкоголь-индуцированного АН объясняют 70–90 % всех случаев АН [20]. Тем не менее, этиопатогенез идиопатического АН до сих пор вызывает дискуссии. В качестве факторов риска в литературе указывают также курение, травмы бедренной кости, дисплазию тазобедренных суставов, занятия дайвингом, системную красную волчанку, серповидно-клеточную анемию, коагулопатию, ВИЧ, гиперлипидемию, химио- и лучевую терапию, трансплантацию органов, хронические заболевания печени [1].

Однако в реализации механизмов идиопатического АН задействованы прежние основные звенья патогенеза: происходит окклюзия сосуда либо компрессия внутрикостных сосудов вследствие нарастания давления внутри кости. Наличие метаболического синдрома у пациентов с АН может объяснить как окклюзию сосуда, так и нарастание внутрикостного давления.

Метаболический синдром определяют как комплекс сосуществующих факторов сердечно-сосудистого риска, включая инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемию и гипертензию [21]. Большинство перестроек, наблюдаемых у пациентов с метаболическим синдромом, как полагают, являются вторичными по отношению к состоянию инсулинорезистентности [22, 23]. Последнее представляет собой пониженную чувствительность к метаболическим эффектам инсулина различных инсулинзависимых тканей и клеток, включая эндотелиоциты, гепатоциты, миоциты, адипоциты. И метаболические, и сосудистые расстройства при метаболическом синдроме развиваются на фоне эндотелиальной дисфункции [23].

Патологические механизмы, посредством которых реализуется эндотелиальная дисфункция, представляют собой:

- снижение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что подавляет продукцию локального фактора – оксида азота (NO) и, следовательно, эндотелийзависимую вазодилатацию;
- повышение экспрессии NF-κB, фактора транскрипции ДНК и продукции провоспалительных цитокинов, что потенцирует в сосудах локальное воспаление и фиброз;
- повышение продукции эндотелина-1 эндотелиоцитами, что вызывает сокращение гладкомышечных клеток сосудов;
- создание вследствие гипергликемии оксидативного стресса в клетках эндотелия за счет конечных продуктов обмена глюкозы, что приводит к инактивации eNOS и пр. [23].

Дисфункция эндотелия является начальной стадией атеросклероза. В дальнейшем в пораженных сосудах может развиваться атеротромбоз с окклюзией

просвета сосуда, последующей ишемией и некрозом кости.

Нельзя не отметить роль некоторых других проявлений метаболического синдрома в патогенезе АН.

- Дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня триглицеридов и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, является одним из критериев метаболического синдрома и в то же время признанным фактором риска АН. На фоне дислипидемии возможна жировая эмболия микрососудов, питающих участки кости.
- Гипертрофия жировых клеток происходит во всем организме, но определяющее значение для развития АН этот процесс имеет в костном мозге, поскольку создается повышенное давление в сосудах и, следовательно, нарушается микроциркуляция. У пациентов с АНГБК обнаружено повышенное содержание триглицеридов в поврежденных верхненаружных областях некротизированной кости по сравнению с незатронутыми нижнемедиальными областями и верхненаружными областями неповрежденных головок бедра.
- Артериосклероз может быть одной из причин остеопороза и таким образом способствовать возникновению остеонекроза [20].

Учитывая повышенную восприимчивость костной ткани к ишемическим колебаниям с одной стороны, а также склонность к сужению просвета сосудов на фоне эндотелиальной дисфункции с другой стороны, становится очевидным, что данные проявления метаболического синдрома могут играть значительную роль в патогенезе асептического некроза.

В литературе за последние два десятилетия появились публикации, в которых была показана связь между кардиометаболическими заболеваниями и костным обменом, что может представлять интерес для изучения АН [24].

Среди многочисленных биомолекул, исследуемых в качестве потенциальных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, значительный акцент делается на изучении суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, в т. ч. остеопротегерина (OPG) и его лиганда, являющегося активатором рецепторов NF-κB (RANKL). Все больше доказательств появляется в пользу того, что белки оси OPG/RANK/RANKL, которые, согласно более ранним представлениям, были связаны исключительно с регуляцией костного обмена [25], играют важную роль в качестве медиаторов воспаления, ремоделирования и кальцификации сосудов [26].

Согласно данным фундаментальных исследований, OPG может быть как протективным, так и проатерогенным фактором. С одной стороны, OPG, являясь рецептором-ловушкой, ингибирует связывание RANKL с соответствующими рецепторами и нивелирует его провоспалительное и проапоптотическое влияние [27, 28]. С другой стороны, OPG при определенных условиях может повышать продукцию металлопротеиназ, хемотаксис моноцитов и апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, таким образом дополняя



деструктивное влияние RANKL и способствуя распространению атеросклероза в сосудистом русле [29].

Значимость патологии системы OPG/RANK/RANKL была также подтверждена результатами эпидемиологических исследований. Когортное исследование группы женщин пожилого и старческого возраста показало, что умершие от инсульта или других сосудистых причин имели более высокий уровень OPG [27]. При 10-летнем наблюдении пациентов было обнаружено, что уровень сывороточного OPG является независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза, а также заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Сывороточный OPG был значимо выше у пациентов с нестабильной стенокардией [30], у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [31], а также пациентов с ишемическим инсультом [32] в сравнении с группами здоровых лиц.

Таким образом, повышенное высвобождение OPG представляется независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [33] и является связующим звеном между патологией сосудов организма и костным обменом.

Собственно метаболизм костной ткани при АН был изучен в ходе одного исследования [34], причем не было выявлено связи между показателями костного обмена и возникновением АН. Однако исследование проводилось на небольшой выборке (22 пациента с АН). Кроме того, не было проведено оценки OPG, патогенетическая связь которого с АН представляется

наиболее вероятной, в связи с чем целесообразно проведение дальнейшего изучения показателей обмена костной ткани у пациентов с АН.

Таким образом, АН остается актуальной проблемой современной ревматологии, а также ортопедии, вследствие высокой частоты двустороннего поражения и неуклонного прогрессирования заболевания в остеоартрит. Наиболее хорошо изученные этиологические факторы АН – алкоголь и кортикостероиды – имеют общие звенья патогенеза с метаболическим синдромом. Проявления последнего могут играть важную роль в этиопатогенезе АН в связи с влиянием как на внутри-, так и на внесосудистые звенья патогенеза ишемии костной ткани. В связи с появлением новых данных, целесообразно рассматривать систему OPG/RANK/RANKL как важное связующее звено между костным обменом и сосудистой патологией. Однако роль данной системы в патогенезе АН подлежит уточнению. Дальнейшее накопление знаний о механизмах развития АН позволит разработать новые методы медикаментозного и хирургического лечения для предотвращения быстрого прогрессирования заболевания.

Источник финансирования: работа выполнена на инициативной основе.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на трактовку результатов исследований.

References

- [1] Kaushik A.P., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012. *World J Orthop.* 2012, vol. 3, № 5, pp. 49–57. doi: 10.5312/wjo.v3.i5.49.
- [2] Calori G.M., Mazza E., Colombo A., Mazzola S., Colombo M. Core decompression and biotechnologies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *EFORT Open Rev.* 2017, vol. 2, № 2, pp. 41–50.
- [3] Hungerford D.S., Jones L.C. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clin Orthop Relat Res*, 2004, № 429, pp. 124–130.
- [4] Mont M.A., Hungerford D.S. Non-traumatic avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Am*, 1995, vol. 77, № 3, pp. 459–474.
- [5] Arbab D., König D.P. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, vol. 113, № 3, pp. 31–38. doi: 10.3238/arztebl.2016.0031.
- [6] Fukushima W., Fujioka M., Kubo T., Tamakoshi A., Nagai M., Hirota Y. Nationwide Epidemiologic Survey of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, vol. 468, № 10, pp. 2715–2724.
- [7] Kang J.S., Park S., Song J.H., Jung Y.Y., Cho M.R., Rhyu K.H. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head. A nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty*, 2009, vol. 24, № 8, pp. 1178–1183.
- [8] Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E., Dailiana Z.H., Bargiotas K., Maris T. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment. *Eur J Radiol*, 2007, vol. 63, № 1, pp. 16–28.
- [9] Aldridge J.M. 3rd, Urbaniak J.R. Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current guidelines. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2004, vol. 33, № 7, pp. 327–332.
- [10] Mankin H.J. Non-traumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med*, 1992, vol. 326, № 22, pp. 1473–1479.
- [11] Kim S.-Y., Rubash H.E. *Avascular necrosis of the femoral head: the Korean experience*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006, vol. 2 pp. 1078–1086.
- [12] Seamon J., Keller T., Saleh J., Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*, 2012, 601763. doi: 10.1155/2012/601763.
- [13] Jones J.P. Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 1993, № 292, pp. 294–308.
- [14] Jones, J.P.Jr. Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg*, 1999, vol. 65. Suppl 1, pp. 5–8.
- [15] Hungerford D.S., Lennox D.W. The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: implications for treatment. *Orthop Clin North Am*, 1985, vol. 16, № 4, pp. 635–654.
- [16] Wang Y., Li Y., Mao K., Li J., Cui Q., Wang G.J. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, № 410, pp. 213–224.
- [17] Wang G.J., Sweet D.E., Reger S.I., Thompson R.C. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am*, 1977, vol. 59, № 6, pp. 729–735.
- [18] Miyanishi K., Yamamoto T., Irisa T., Yamashita A., Jingushi S., Noguchi Y., Iwamoto Y. Bone marrow fat cell enlargement and a rise in intraosseous pressure in steroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone*, 2002, vol. 30, № 1, pp. 185–190.
- [19] Ficat P., Alet J. *Pathogenies des osteonecrosis*. Paris: Masson, 1977, pp. 91–96.
- [20] Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine*, 2002, vol. 69, № 3, pp. 262–269.
- [21] Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2009, vol. 2, № 5–6, pp. 231–237. doi: 10.1242/dmm.001180.



- [22] Deedwania P.C. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003, vol. 3, № 4, pp. 289–292.
- [23] Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med*, 2014, vol. 126, № 2, pp. 38–53.
- [24] Rochette L., Meloux A., Rigal E., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: its potentially utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacol Ther*, 2018, № 182, pp. 115–132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.015.
- [25] Walsh M.C., Coy Y. Biology of the RANK-RANKL-OPG system in immunity, bone and beyond. *Front Immunol*, 2014, № 5, pp. 511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511.
- [26] Vassalle C., Mazzone A. Bone loss and vascular calcification: a bidi-rectional interplay. *Vascul Pharmacol*, 2016, № 86, pp. 77–86. doi: 10.1016/j.vph.2016.07.003.
- [27] Browner W.S., Lui L.Y., Cummings S.R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, № 2, pp. 631–637.
- [28] Hofbauer L.C., Schoppet M. Osteoprotegerin gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, vol. 87, № 9, pp. 4078–4079.
- [29] Kiechl S., Werner P., Knoflach M., Furtner M., Willeit J., Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006, vol. 4, № 6, pp. 801–811.
- [30] Sandberg W.J., Yndestad A., Øie E., Smith C., Ueland T., Ovchinnikova O., Robertson A.K., Müller F., Semb A.G., Scholz H., Andreassen A.K., Gullestad L., Damas J.K., Frøland S.S., Hansson G.K., Halvorsen B., Aukrust P. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, vol. 26, № 4, pp. 857–863.
- [31] Crisafulli A., Micari A., Altavilla D., Saporito F., Sardella A., Passaniti M., Raffa S., D'anneo G., Lucà F., Mioni C., Arrigo F., Squadrito F. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*, 2005, vol. 109, № 4, pp. 389–395.
- [32] Guldiken B., Guldiken S., Turgut B., Turgut N., Demir M., Celik Y., Arikan E., Tugrul A. Serum osteoprotegerin levels in patients with acute atherothrombotic stroke and lacunar infarct. *Thromb Res*, 2007, vol. 120, № 4, pp. 511–516.
- [33] Hosbond S.E., Poulsen T.S., Diederichsen A.C., Nybo M., Rasmussen L.M., Mickley H. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis: a systematic update. *Scand Cardiovasc J*, 2012, vol. 46, № 4, pp. 2013–211.
- [34] Floerkemeier T., Hirsch S., Budde S., Radtke K., Thorey F., Windhagen H., von Lewinski G. Bone turnover markers failed to predict the occurrence of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *J Clin Lab Anal*, 2012, vol. 26, № 2, pp. 55–60. doi: 10.1002/jcla.21482.

Поступила 22.06.2018