

NECROZA ASEPTICĂ DE CAP FEMURAL (REVISTA LITERATURII)

Ștefan COJOCARI, Viorel NACU,
Mariana JIAN, Vitalie COBZAC, Olga IGNATOV,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Rezumat

Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului necrozei avasculare de cap femural (NAVCF). Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către specialiștii din domeniul medicinei. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia NAVCF. Au fost selectate articolele din baza de date PubMed, care conțin cuvintele-cheie „necroză avasculară” și „cap femural” (l. engl. – „avascular necrosis”). Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de manifestarea clinică, etiopatogenia, diagnosticul și tratamentul NAVCF. Necroza aseptică de cap femural actualmente este considerată o manifestare a dereglărilor vascularizării capului femural. Prezența frecventă a comorbidităților necesită o tactică de tratament prudent argumentată. NAVCF reprezintă o tulburare polietiolologică. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale NAVCF permite diferențierea ei de alte maladii trigger care necesită o altfel de abordare ortopedică.

Cuvinte-cheie: necroză aseptică, avasculară, cap femural

Summary

Aseptic necrosis of the femoral head (literature review)

Current data have a major impact on the diagnosis and treatment of femoral avascular necrosis (AVNFH). Sometimes, due to the impressive amount of new information in the medical field, these changes go unnoticed by medical specialists. Thus, in the present paper we have proposed to provide a comprehensive exhaustive information about AVNFH clinic and etiopathogenesis. The articles in the PubMed database, Bethesda (MD): US National Library of Medicine, „PubMed.gov”, Cochrane Library and Google Scholar Academic containing the keywords “avascular necrosis” and “femoral head” were selected. From these articles, the information related to the clinical manifestation, etiopathogenesis and treatment of AVNFH was collected and processed. Femoral head aseptic necrosis is currently considered to be the manifestation of femoral head vascular disorders. The frequent presence of comorbidities supports a prudent reasoning treatment. AVNFH is a polyetiological disorder. Knowing the clinical and etiopathogenic particularities of AVNFH allows it to differentiate it from other triggering illnesses that require a different orthopedic approach.

Keywords: aseptic necrosis, avascular, femoral head

Резюме

Асептический некроз головки бедренной кости (обзор литературы)

Современные данные оказывают существенное влияние на диагностику и лечение аваскулярного некроза головки

бедренной кости (АВНГБК). Иногда, из-за внушительного количества новой информации в области медицины, эти изменения остаются незамеченными медицинскими специалистами. Таким образом, в настоящей статье мы предложили предоставить исчерпывающую информацию о клинике и этиопатогенезе АВНГБК. Были выбраны статьи в базе данных PubMed database, Bethesda (MD): US National Library of Medicine, „PubMed.gov”, Cochrane Library и Google Scholar Academic, содержащие ключевые слова „аваскулярный некроз” и „головка бедренной кости” (из английского языка – „avascular necrosis”). Из этих статей была собрана и обработана информация, связанная с клиническими проявлениями, этиопатогенезом и лечением АВНГБК. Асептический некроз головки бедренной кости в настоящее время считается проявлением сосудистых нарушений головки бедренной кости. Частое наличие сопутствующих заболеваний поддерживает разумную аргументацию лечения в АВНГБК. АВНГБК – это полиэтиологическим расстройством. Знание клинических и этиопатологических особенностей АВНГБК позволяет дифференцировать его от других вызывающих заболеваний, которые требуют другого ортопедического подхода.

Ключевые слова: асептический некроз, аваскулярный, головка бедренной кости

Introducere

Din cauza volumului mereu în creștere a studiilor din domeniul medical al ortopediei, informațiile despre schimbările din etiopatogenia și managementul maladiei *necroza septică a capului femural* (NAVCF) trec neobservate de către specialiștii din domeniul medicinei.

Astfel, **scopul** cercetării realizate a fost de a oferi o prezentare a principalelor date actuale despre clinica și etiopatogenia în necroza avasculară de cap femural, noutatea adusă literaturii științifice din domeniu. Un volum mare de informație nouă privind această maladie apare permanent și trece în revistă a literaturii în acest domeniu permite diferențierea distinctivă și mai rapidă a informației. Un articol de sinteză, cuprinzând ultimele date din literatura mondială, va facilita perceperea informației de către specialiștii domeniului medical din Republica Moldova, fapt care va permite ameliorarea diagnosticării.

Materiale și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online *PubMed* (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; US National Library of Medicine, National Institutes of Health) *PubMed*. Bethesda (MD): US National Library of Medicine, PubMed.gov (disponibil la adresa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), bazele de date *Cochrane Library* și *Google Scholar Academic*, unde a fost efectuată căutarea după cuvintele-cheie „avascular necrosis of the femoral head” și „aseptic necrosis of the femoral head”.

Au fost incluse datele ce țin de manifestarea clinică a necrozei avasculare de cap femural, definiția și descrierea NAVCF, fenomenele, epidemiologia, evoluția naturală a NAVCF, diagnosticul, informația referitoare la etiopatogenia maladiei, cu subcategoriile: factorii de risc; aspectul etiologic, patofiziologic; diagnostic și tratament. Rezultatele studiilor recente au avut prioritate față de ipotezele vechi. Rezultatele reproduse în cadrul mai multor studii sau susținute de datele altor teste sau experimente au avut prioritate față de studiile unice cu rezultate neconfirmate sau contradictorii. Concluziile revistelor de literatură existente au fost examinate critic.

Ulterior, informația a fost sistematizată, cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane asupra NAVCF.

Rezultate obținute

Epidemiologie și etiopatogenie

Maladia ischemică osoasă este infarctul osos focal, după etiologie poate fi idiopatic sau secundar diferitor condiții. Țesutul osos devitalizat mai poartă și denumirea de: *infarct scheletic*, *osteonecroză*, *necroză avasculară*, *infarct osos* sau *infarct medular* [1].

Incidența osteonecrozei prezintă o variație de 1,4-3,0 la 100.000, dintre care în 75,9% cazuri este afectat șoldul [2].

Conform ghidului chinez de diagnostic și tratament al necrozei aseptice de cap femural, la adulți definiția osteonecrozei aseptice de cap femural (NAVCF) este o entitate de diagnostic nespecifică, dar în același timp un proces patofiziologic destul de complicat, ce include congestia venoasă și întreruperea circulației sangvine către capul femural, cauzând moarte celulară [3].

La populația pediatrică, această boală complexă afectează epifiza capului femural, istoric considerată o osteocondroză, denumită *Legg-Calvé-Perthes* de etiologie idiopatică [4].

La 80% din persoanele cu NAVCF netratat se determină colapsul capului femural, astfel maladia

poate afecta ambele articulații în 40-70% din cazuri [2]. În Statele Unite ale Americii, anual diagnosticul de NAVCF se stabilește la 10.000-20.000 de pacienți, unde în 70-80% cazuri osteonecroza netraumatică este bilaterală [5]. Populația chineză prezintă o incidență a NAVCF la 10.000 persoane pentru fiecare subgrupă (fermieri, orășeni, lucrători, pescari) de 11,76-5,53 la 100.000, cu predominanța sexului masculin [3]. În Regatul Unit, prevalența maladiei este de 2 la 100.000 pacienți, cu o medie de vârstă de 58,3 ani [6]. În Germania, NAVCF are o incidență de 0,01% (5000-7000 de pacienți pe an) [7]. Incidența acestei afecțiuni în Japonia a crescut în perioada 1994-2014 de la 1,5 la 18,2 la 100.000 populație.

La pacienții cu NAVCF idiopatic, istoricul anamnesthic prezenta utilizarea sistemică a steroizilor (51%), consumul de alcool (31%) și combinația acestora (3%) [8].

NAVCF se clasifică în funcție de etiologie în două grupe: *traumatice* și *netraumatice*, apoi în alte două grupe – *la maturi* și *la copii*. În grupa celor netraumatice de obicei se includ complicațiile secundare ale maladiilor primare ca rezultat al tratamentului medicamentos (steroidi), grupa celor posttraumatice – fracturile de col femural [9].

Prognosticul la pacienții cu NAVCF este în strânsă legătură cu progresarea maladiei, care este dependentă de mărimea și localizarea zonei necrotice determinate prin radiografie sau rezonanța magnetică nucleară. NAVCF influențează asupra statutului mental, fizic și social, ceea ce se manifestă direct în caracteristica calității vieții. Un scor jos al calității vieții se atestă la pacienții ce prezintă patologia bilaterală, cu consum abuziv de alcool sau un stadiu avansat al NAVCF cu colapsul capului femural [10].

Factorii asociați cu NAVCF sunt: nivelul ridicat de trigliceride sangvine, lipoproteinele de colesterol, nivelul colesterolului total, sexul masculin, reședința rurală, fumatul, abuzul de alcool, obezitatea, coagulopatiile, vasculopatiile, istoricul familial, virusul imunodeficienței umane, expunerea înaltă la medicația de imunosupresie, chimioterapie, steroidi [6].

Mecanismul patofiziologic al NAVCF rămâne neclarificat, ischemia este considerată o cauză, indiferent de etiologie. Necroza osoasă este favorizată de coagulopatia intravasculară ce provoacă ocluzii trombotice sau, în cazul compresiei extravasculare, implică microcirculația în osul subcondral [7].

NAVCF, conform patogenizei generale a infarctului osos, începe de la dereglarea integrității vasculare, urmată de hipoxie și acidoză ce simulează celulele hematopietice, iar după 12 ore se determină moartea celulară după dereglarea vascularizării sangvine, moartea celulelor osoase apare în două

zile, a adipocitelor – în cinci zile. Repararea osului ischemic după reperfuzie decurge în trei faze:

- 1 – țesutul medular mort este colonizat de celule mezenchimale nediferențiate, osteoclaste, monocyte;
- 2 – angiogeneză cu producția fibrelor și a vaselor mici;
- 3 – diferențierea osoasă în celule osoase și fibroblaste [1].

Artera circumflexă femurală medială este principală sursă de vascularizare a capului femural, astfel, dacă în urma traumatismului are loc o leziune a ei, crește riscul NAVCF [11]. Patogeneza NAVCF are două căi: traumatică și netraumatică. În calea traumatică, triggerul este traumatismul (luxația de șold, fractura femurului proximal), care e urmată de dereglarea vascularizării (în fractură este adăugat hematomul compresiv) și în final apare ischemia critică. Calea netraumatică include afectarea sistemică (glucocorticoizii, drogurile, alcoolul, chimioterapia, stadii de hipercoagulare), care este urmată de alterarea coagulării, osteogenezei, adipogenezei cu lezarea endotelială, formarea trombilor și, în final, aceeași ischemie critică [2].

Se presupune că în NAVCF decurg diferite procese de reparare, care determină modelul de colaps. Atunci când în perioada reparării osoase domină resorbția osoasă ce conduce la colapsul capului femural, aceasta se numește „reparație osteoclastică”, dar când domină reparația osoasă față de resorbția osoasă – se numește „reparație osteoblastică”, ce previne colapsul capului femural [12].

Echilibrul homeostaziei osoase dintre osteoclaste și osteoblaste este reglat de osteoprotegerină (OPG), activatorul receptorului factorului nuclear kappa-B (RANK) și ligandul RANK (RANKL), jucând un rol major în progresarea și modificarea osoasă a zonei de necroză, cu distrugerea osoasă și, consecutiv, colapsul articulației șoldului în NAVCF [13–15].

În NAVCF, vasele sangvine nu dispar, mai degrabă ele suferă un proces patologic ce se soldează cu întreruperea fluxului sangvin. În patogeneza maladiei s-a determinat că evoluția necrozei osoase este precedată de două faze consecutive, și anume faza *ischemică* – nedureroasă, cauzată de suferința vasculară, care apoi trece în faza de *regenerare*, cu apariția de vase noi în jurul cartilajului capului femural și creștere în dimensiune, fiind mai mare decât foseta acetabulară, provocând o subluxare, care este deja un risc major pentru capul femural. Apoi, în zona ischemică predomină activitatea osteoclastelor, cu susținerea balanței de absorbție negativă a osului subcondral necrotic, cu formarea fracturilor subcondrale, iar în consecință – osteoartrită secundară cu colaps de

cap femural. Când deja se determină prezența clinicii NAVCF, crește probabilitatea prezenței fenomenului distructiv la acest nivel [9].

Clasificare și diagnostic

Orice pacient cu dureri de șold și prezența unui factor de risc ce poate afecta articulația coxofemurală trebuie suspectat la NAVCF. Colectarea sistematizată a anamnezei pacientului și stabilirea prezenței factorilor de risc necesită și consultația ortopedului, pentru a obține un răspuns cu o acuratețe profesională pentru indicarea examinărilor imagistice (RMN, TC) și stabilirea diagnosticului de NAVCF [16].

Dacă o persoană acuză durere de șold persistentă de mai mult de șase săptămâni, se recomandă radiografia de control. Dacă se determină caracteristici normale, este necesar de recurs la imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, pentru a confirma sau a infirma diagnosticul de NAVCF [6].

La moment nu există o clasificare universală, unanim acceptată a NAVCF. Marea majoritate a clasificărilor propuse au la bază examenul radiografic, care a fost utilizat cu acest scop pentru prima dată de Ficat, apoi Stainberg a combinat radiografia și rezonanța magnetică nucleară, divizând mărimea leziunilor. Sistemul ARCO (Association Research Circulation Osseous) a îmbunătățit clasificarea Ficat, combinând radiografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și scintigrafia, determinând mărimea și locul suprafeței necrotice, iar JIC (Japanese Investigation Committee) a utilizat RMN T1-ponderat, clasificând osteonecroza pe baza localizării leziunii necrotice [17].

NAVCF suspectată clinic poate fi confirmată doar cu ajutorul imagisticii paraclinic sau al biopsiei. Metodele paraclinice includ radiografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, scintigrafia osoasă cu contrast [5]. S-a stabilit că cea mai utilă și eficientă clasificare NAVCF în stadiile incipiente este JIC, comparativ cu Steinberg și clasificarea modificată Kerboul [18].

Chughtai et al. au realizat o privire de ansamblu asupra sistemelor de așteptare utilizate în mod obișnuit pentru osteonecroza capului femural (vezi tabelul) și au stabilit că cea mai utilizată clasificare a NAVCF este ARCO, deoarece cuprinde mai multe caracteristici cu factori relevanți pentru stabilirea tacticii de tratament [19].

Clasificarea NAVCF utilizată cel mai frecvent este Ficat (63%), apoi sistemul Universității din Pennsylvania (20%), sistemul ARCO (12%), sistemul Asociației Ortopezilor din Japonia (5%) [20].

Asocierea clasificărilor în funcție de stadiul NAVCF după Chughtai et al. (2017)

Ficat and Arlet		Steinberg University of Pennsylvania		ARCO (Association Research Circulation Osseous		JOA (Japanese Orthopaedic Committee)	
Stadiu/ Caracteristici		Stadiu/ Caracteristici		Stadiu/ Caracteristici		Stadiu/ Caracteristici	
I	Radiografia normală	0	Toată imagistica normală	0	Toată imagistica normală	I	Linia de demarcare, subdivizată de relația cu aria de sprijin a greutateii IA (medial) IB(central) IC(lateral)
II	Scleroză difuză sau leziuni chistice	I	Caracteristici normale la radiografie și anormale la RMN și/sau scanere osoasă	I	Locul: A, medial B, central C, lateral	II	Aplatizare capului femural fără linia de demarcație în jurul ariei de necroză
IIA	Nu sunt semne de colaps subcondral	IA	<15% cap femural afectat	II	Locul: A, medial B, central C, lateral	III	Leziuni chistice, subdivizate de locul în capul femural 3 A(medial) 3 B(lateral)
IIB	Fractura subcondrală (semnul crescent)	IB	Între 15% și 30% cap femural afectat	III	Locul: A, medial B, central C, lateral	În stadiul timpuriu: fracturi subcondrale (semnul crescent) și/sau applatizarea suprafeței articulare a capului femural. Stadiul avansat: applatizarea capului femural și/sau applatizarea suprafeței articulare a capului femural	
III	Aplatizarea capului femural	IC	> 30% cap femural afectat	IV	Osteoartrită cu descreșterea spațiului articular, colapsul articular, implicarea acetabulară		
IV	Osteoartrită cu descreșterea spațiului articular, colapsul articular, implicarea acetabulară	II	Difuzie chistică/ schimbări sclerotice				
		II A <15% din capul femural afectat II B 5% până la 30% din cap afectat II C > 30% din cap afectat III colaps și/sau fractură subcondrală III A <15% din cap afectat III B de la 15% până la 30% din cap afectat III C > 30% din cap afectat IV applatizarea capului femural IV A <15% din capul femural afectat și <2 mm depresie la nivelul capului IV B 15–30% din cap afectat sau 2–4 mm depresie la nivelul capului IV C > 30% din cap afectat V îngustarea spațiului articular sau modificări acetabulare VI modificări degenerative avansate					

Radiografia poate prezenta schimbări ce se produc deja în stadiile avansate ale NAVCF. RMN și TC prezintă schimbări ale capului femural chiar în stadiile primare [21]. RMN este superioară radiografiei și poate contribui la îmbunătățirea stabilirii stadiului patologiei, în special în stadiile timpurii până la colaps, determină cauzele dizabilității și ale durerii, jucând un rol esențial la evaluarea prognosticului și la stabilirea tacticii de tratament [22].

Un studiu din 2007 [23] recomandă ca diagnosticul diferențial al NAVCF să fie efectuat în baza afecțiunilor articulare, așa ca displazia de șold, impingementul femuro-acetabular, coxita, osteoartrita timpurie netratată.

Tratament

Scopul tratamentului NAVCF este de a menține sfericitatea capului femural și congruența relației *acetabul – femur*, pentru a preveni artroza degenerativă secundară, de aceea este necesar de a stabili diagnosticul cât mai devreme, pentru a determina tactica de tratament și a preveni colapsul capului femural, diformitatea lui progresivă și impingementul [4].

Tratamentul NAVCF în general este de două feluri: conservator și chirurgical. Tratamentul *conservator* este indicat în stadiile primare și include: terapie cu undă de șoc în stadiile I-II, cu o resorbție

completă determinată la RMN [24]; medicamente pentru osteoporoză, antiinflamatoare nesteroidiene, medicamente ce scad colesterolul, viscozitatea sângelui; odihnă, exerciții speciale [21].

Tratamentul *chirurgical* constă din: terapii regenerative bazate pe celule stem, factori de creștere (osteogenic sau/și angiogenic), mozaicoplastii osteocondrale, schele osoase aceluare (în NAVCF au scopul de a rezerva funcția articulară și a reduce necesitatea protezării șoldului [25]); decompresia medulară (DM) în NAVCF (este mai utilă în stadiile I-II, dar tratamentul conservator pare a fi mai eficient în stadiile II-III [26]); DM în asociere cu concentrat aspirat din măduva osoasă autologă (crește vindecarea osoasă în NAVCF și pare a fi un tratament alternativ mai sigur decât doar DM [27]); DM asistată artroscopic a capului femural (este o alternativă a metodei deschise omonime, cu rezultate reușite [28]); artroscopia șoldului cu decompresie prin foraj cu diametru mic (se arată mult mai eficientă decât doar decompresia prin foraj [29]).

T. Fang ș.a. în sinteza lor sistematică și metaanaliză prezintă 69,0% bolnavi ce au fost tratați cu grefă osoasă de fibulă vascularizată (GO-FV), cu rezultate de la bune la excelente, și această metodă este justificată în tratamentul NAVCF pentru prevenirea colapsului cu amânarea sau stoparea artroplastiei totale de șold (ATȘ) [30]. Kim-Orden Michael, Barrett Kody și Khatod Monti propun următorul algoritm de tratament în NAVCF în funcție de stadiul determinat: stadiul III-IV după Ficat – ATȘ; stadiul I-IIb – este necesară terapia medicală: unghiul Kerboul < 200°, leziunea bazală medială, pacient tânăr (<50 ani) – decompresia medulară cu aspirat de măduvă osoasă concentrat; unghiul Kerboul larg, o suprafață largă de suportare a greutății, vârstnic (> 50 ani) – ATȘ [31].

Discuții

Necroza aseptică de cap femural actualmente este considerată drept o manifestare a dereglărilor vascularizării capului femural. Prezența frecventă a comorbidităților susține suspiciunea de NAVCF. Stabilirea diagnosticului NAVCF încă în stadiile primare crește probabilitatea de a administra un tratament eficient, pentru a păstra congruența articulației șoldului și a evita posibila artroplastie de șold.

Concluzii

NAVCF reprezintă o tulburare polietiolologică. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale NAVCF permite de a o diferenția de alte maladii trigger, deoarece necesită o altfel de abordare orto-

pedică în favoarea păstrării anatomice a articulației șoldului pe un termen cât mai lung.

Bibliografie

1. Bartl R., Bartl C. Ischaemic Bone Disease. In: Bartl R., Bartl C., editors. *The Osteoporosis Manual: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2019, pp. 389–397.
2. Petek D., Hannouche D., Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. In: *EFORT Open Rev.*, 2019; nr. 4, pp. 85–97.
3. Microsurgery Department of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Group from the Osteonecrosis and Bone Defect Branch of the Chinese Association of Reparative and Reconstructive Surgery, Microsurgery and Reconstructive Surgery Group of the Orthopedics Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults. In: *Orthop. Surg.*, 2017, nr. 9, pp. 3–12.
4. Pavone V., Chisari E., Vescio A., et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: A systematic review. In: *World J. Orthop.*, 2019, nr. 10, pp. 145–165.
5. Murphey M.D., Roberts C.C., Bencardino J.T., et al. ACR Appropriateness Criteria Osteonecrosis of the Hip. In: *J. Am. Coll. Radiol.*, 2016, nr. 13, pp. 147–155.
6. Lamb J.N., Holton C., O'Connor P., Giannoudis P.V. Avascular necrosis of the hip. In: *BMJ*, 2019, nr. 365, p. l2178.
7. Arbab D., König D. P. Atraumatic Femoral Head Necrosis in Adults. In: *Dtsch Arztebl. Int.* ncbi.nlm.nih.gov, 2016, nr. 113, pp. 31–38.
8. Fukushima W. Descriptive and Analytic Epidemiology of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head in Japan. In: Washio M., Kobashi G., editors. *Epidemiological Studies of Specified Rare and Intractable Disease*. Singapore: Springer Singapore; 2019, pp. 33–45.
9. Guérado E., Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. In: *Injury*, 2016, nr. 47, suppl. 6, pp. 16–26.
10. Uesugi Y., Sakai T., Seki T., et al. Quality of life of patients with osteonecrosis of the femoral head: a multicentre study. In: *Int. Orthop.*, 2018, nr. 42, pp. 1517–1525.
11. Hsu H., Nallamothu S.V. *Hip Osteonecrosis*. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
12. Wang C., Meng H., Wang Y., et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse. In: *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, nr. 14, pp. 156–164.
13. Miao Q., Hao S., Li H., et al. Expression of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in femoral head avascular necrosis and related signaling pathway. In: *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, nr. 8, pp. 10460–10467.
14. Samara S., Dailiana Z., Chassanidis C., et al. Expression-profile of osteoprotegerin, RANK and RANKL genes in the femoral head of patients with avascular necrosis. In: *Exp. Mol. Pathol.*, 2014, nr. 96, pp. 9–14.
15. Xiong M.-Y., Liu L.-Q., Liu S.-Q., et al. Effects of osteoprotegerin, RANK and RANKL on bone destruction and collapse in avascular necrosis femoral head. In: *Am. J. Transl. Res.*, 2016, nr. 8, pp. 3133–3140.
16. Graham P. Avascular Necrosis of the Femoral Head. In: *Orthop. Nurs.*, 2017, nr. 36, pp. 62–64.

17. Sultan A.A., Mohamed N., Samuel L.T., et al. Classification systems of hip osteonecrosis: an updated review. In: *Int. Orthop.*, 2019, nr. 43, pp. 1089–1095.
18. Takashima K., Sakai T., Hamada H., et al. Which Classification System Is Most Useful for Classifying Osteonecrosis of the Femoral Head? In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2018, nr. 476, pp. 1240–1249.
19. Chughtai M., Piuze N.S., Khlopas A., et al. An evidence-based guide to the treatment of osteonecrosis of the femoral head. In: *Bone Joint J.*, 2017, nr. 99-B, pp. 1267–1279.
20. Jawad M.U., Haleem A.A., Scully S.P. In brief: Ficat classification: avascular necrosis of the femoral head. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2012, nr. 470, pp. 2636–2639.
21. Avascular necrosis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic [Internet]. 5 May 2018 [accesat 7 Jul 2019]. Disponibil: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/vascular-necrosis/diagnosis-treatment/drc-20369863>
22. Karantanas A.H. Accuracy and limitations of diagnostic methods for avascular necrosis of the hip. In: *Expert Opin. Med. Diagn.*, 2013, nr. 7, pp. 179–187.
23. Mattes T., Fraitl C., Ostertag O., Reichel H. Differential diagnoses of avascular necrosis of the femoral head. Articular groin pain in adults. In: *Orthopade*, 2007, nr. 36, pp. 414–422.
24. Russo S., Sadile F., Esposito R., et al. Italian experience on use of E.S.W. therapy for avascular necrosis of femoral head. In: *Int. J. Surg.*, 2015, nr. 24, pp. 188–190.
25. Rackwitz L., Eden L., Reppenhagen S., et al. Stem cell and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. In: *Stem Cell. Res. Ther.*, 2012, nr. 3, p. 7.
26. Hong Y.-C., Zhong H.-M., Lin T., Shi J.-B. Comparison of core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of femoral head at early age: a meta-analysis. In: *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, nr. 8, pp. 5207–5216.
27. Pilge H., Bittersohl B., Schnependahl J., et al. Bone Marrow Aspirate Concentrate in Combination With Intravenous Iloprost Increases Bone Healing in Patients With Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Matched Pair Analysis. In: *Orthop. Rev.*, 2016, nr. 8, p. 6902.
28. Beck D.M., Park B.K., Youm T., Wolfson T.S. Arthroscopic treatment of labral tears and concurrent avascular necrosis of the femoral head in young adults. In: *Arthrosc. Tech.*, 2013, nr. 2, pp. 367–371.
29. Li J., Li Z.-L., Zhang H., et al. Long-term Outcome of Multiple Small-diameter Drilling Decompression Combined with Hip Arthroscopy versus Drilling Alone for Early Avascular Necrosis of the Femoral Head. In: *Chin. Med. J.*, 2017, nr. 130, pp. 1435–1440.
30. Fang T., Zhang E.W., Sallies F.C., et al. Vascularized fibular grafts in patients with avascular necrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis. In: *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2013, nr. 133, pp. 1–10.
31. Michael K.-O., Kody B., Monti K. Algorithm for Treatment of Hip and Knee Osteonecrosis: Review and a Presentation of Three Example Cases. In: *J. Rheum. Dis. Treat.*, 2017, nr. 3. doi:10.23937/2469-5726/1510053

Ștefan Cojocari, asist. univ.,
cercetător științific stagiar,
Catedra de ortopedie și traumatologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37360299799,
e-mail: stefan.cojocari@usmf.md,
banicamih@gmail.com