

# Среднесрочные Результаты Консервативного Лечения Пациентов С Ранней Стадией Аvascularного Некроза Головки Бедренной Кости Ассоциированным С COVID-19

*Н.Р.Қобилов<sup>1</sup>, А.З.Эргашов<sup>2</sup>, Ф.М.Мирзаахмедов<sup>3</sup>, У.Т.Холмуродов<sup>4</sup>*

**Аннотация:** Ушбу тадқиқотда COVID-19 билан боғлиқ сон суяги бошчаси аваскуляр некрозини даволашнинг функционал ва инструментал натижаларини таҳлил қилинди. Бу касалликнинг клиник кўриниши турли хил бўлиб, инструментал тадқиқотлари пайтида тасодифан аниқланган асимптоматик ҳолатлардан тортиб, чанок-бўғимидаги оғриғи ва функционал бузилишларгача намоён бўлди. Таъхис клиник баҳолаш, рентгенография ва магнит-резонанс томография (МРТ) ва лаборатория текширувлари комбинацияси ёрдамида амалга оширилди. Хулоса қилиб айтганда, COVID-19 билан боғлиқ сон суяги бошчаси аваскуляр некрози билан касалланган беморларда натижалари учун потенциал таъсир кўрсатадиган мураккаб клиник сценарийни тақдим этади.

**Ключевые слова:** аваскуляр некроз, сон суяги бошчаси, COVID-19, чанок-сон бўғими.

## Введение

Возникновение аваскулярного некроза головки бедренной кости (АНГБК), прогрессирующего патологического состояния[6], характеризующегося ухудшением качества костной ткани из-за нарушения кровоснабжения, вызвало серьезную озабоченность в контексте пандемии COVID-19[11]. АНГБК, особенно на ранних стадиях, создает существенные проблемы как для пациентов, так и для медицинских работников, требуя своевременного вмешательства для сохранения функции тазобедренного сустава и предотвращения прогрессирования заболевания, требующего тотального эндопротезирования тазобедренного сустава[15].

В последние годы связь между АНГБК и COVID-19 привлекает все большее внимание в ортопедическом сообществе. Патологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, остаются не до конца понятными, но считается, что они включают сложное взаимодействие между вирусной инфекцией, системным воспалением, гиперкоагуляцией и поражением сосудов[5, 18, 21]. Цитокиновый шторм и эндотелиальная дисфункция вызванная COVID-19 могут также способствовать развитию микрососудистого тромбоза и ишемического повреждения головки бедренной кости, что в конечном итоге ускоряет развитие АНГБК[2].

Ранняя диагностика и вмешательство имеют решающее значение для оптимизации исходов у пациентов с АНГБК, ассоциированным с COVID-19. Однако диагностика АНГБК на начальных стадиях может быть сложнейшей задачей, часто требующей высокого индекса настороженности и мультимодальных методов визуализации, таких как рентгенография, компьютерная томография и в особенности магнитно-резонансная томография (МРТ) для точной оценки жизнеспособности кости [7, 8, 10]. Быстрое распознавание аваскулярного некроза позволяет своевременно начать соответствующие стратегии лечения, направленные на сохранение функции тазобедренного сустава и остановку прогрессирования заболевания.

<sup>1</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>4</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан



Целью данного исследования является оценка функциональных исходов у пациентов с ранними стадиями АНГБК, ассоциированными с COVID-19, после консервативного лечения.

## Материалы и методы

### *Дизайн исследования:*

В этом исследовании использовался ретроспективный когортный дизайн для изучения функциональных исходов пациентов с ранними стадиями АНГБК, ассоциированного с COVID-19, после лечения фармакотерапией и физиотерапевтическими процедурами.

### *Участники:*

В исследование были включены в общей сложности 200 пациентов с диагнозом АНГБК, ассоциированный с COVID-19. Пациенты были идентифицированы с помощью медицинских карт обследования и историй болезни из Многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии в период между с февраль 2021 года и январь 2022 года.

### *Критерии включения:*

1. Диагноз АНГБК был подтвержден с помощью рентгенологической визуализации (Рентгенография обзорная таза с захватом обоих тазобедренных суставов и МРТ).
2. Лабораторно подтвержденная инфекция COVID-19 (ПЦР, иммунологический анализ на наличие IgG и IgM на SARS-CoV2).
3. Возраст  $\geq 18$  лет.
4. Ранние стадии АНГБК (I и II стадии по классификации Ficat-Arlet, 1985 г.).

### *Критерии исключения:*

1. Запущенные стадии АНГБК (III и IV стадии по классификации Ficat Arlet).
2. Перенесенная операция на тазобедренном суставе или травма.
3. Сопутствующие нарушения опорно-двигательного аппарата, влияющие на походку и объем движений тазобедренного сустава.
4. Неполные медицинские записи или данные последующего наблюдения.

### *Протокол лечения:*

Все пациенты получали стандартизированный протокол лечения, состоящий из фармакотерапии и физиотерапевтических процедур:

**Фармакотерапия:** Пациенты получали внутривенную инфузию золендроновой кислоты (Акласта) для подавления активности остеокластов и стимулирования ремоделирования кости[1]. Антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин, ривароксабан) вводились для смягчения тромботических осложнений, связанных с инфекцией COVID-19[14]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были назначены для обезболивания[3], а препараты для улучшения микроциркуляции (например, пентоксифиллин) использовались для усиления притока крови к пораженному участку головки бедренной кости[17].

**Физиотерапия:** Пациенты проходили индивидуальные программы физиотерапии, направленные на улучшение объема движений тазобедренного сустава, мышечной силы и функциональной подвижности. Такие методы, как пассивные упражнения направленный на увеличение объема движений, укрепляющие упражнения и тренировка походки, использовались в зависимости от конкретных потребностей пациента и функционального статуса.[4, 16]

### *Сбор данных:*

Демографические, клинические, радиологические и лабораторные данные были извлечены из медицинских карт обследования и историй болезни пациентов. Были зарегистрированы исходные характеристики, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания, тяжесть COVID-



19, продолжительность симптомов и стадию АНГБК. Функциональные исходы оценивались с использованием валидированных показателей, таких как оценка тазобедренного сустава Харриса (Modified NHS, 2000 г.) [9] и визуально-аналоговая шкала (VAS) для определения боли.

#### *Статистический анализ:*

Описательная статистика использовалась для обобщения исходных характеристик и функциональных результатов. Непрерывные переменные были представлены в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения или медианы с межквартильным диапазоном, в то время как категориальные переменные были представлены в виде частот и процентов. Изменения функциональных показателей до и после лечения анализировались с использованием парных t-тестов или, в зависимости от обстоятельств, ранговых тестов Уилкоксона. Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

Это исследование было проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено Институциональным Этическим комитетом Ташкентской Медицинской Академии. Информированное согласие было получено от всех участников или их законных опекунов до включения в исследование. Конфиденциальность пациентов и анонимность данных строго соблюдались на протяжении всего периода исследования.

### **Результаты и обсуждение**

#### *Исходные характеристики:*

В таблице 1 обобщены исходные характеристики исследуемой популяции. Когорта включала 200 пациентов со средним возрастом 38,7 лет ( $SD \pm 8,3$ ), с достаточным преобладанием мужчин (80%). У большинства пациентов были сопутствующие заболевания, чаще всего артериальная гипертензия (34%) и сахарный диабет (12%). Средняя продолжительность симптомов COVID-19 составила 19 дней (IQR: 7-28), а распределение Ficat-Arlet по стадиям АНГБК было следующим: I стадия (33%) и II стадия (67%).

**Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой группы**

<b>Характеристика</b>	<b>Значение</b>
Возраст (годы), среднее значение $\pm$ SD	38.7 $\pm$ 8.3
Пол, n (%)	Мужчины: 160 (80%) Женщины: 40 (20%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	Гипертоническая болезнь: 68 (34%) Сахарный диабет: 24 (12%) Прочие: 30 (15%)
Продолжительность симптомов COVID-19 (дней), медиана (IQR)	10 (7-14)
стадия Ficat-Arlet, n (%)	Стадия I: 66 (33%) Стадия II: 134 (67%)

**Примечание:** SD – standard deviation (стандартное отклонение), IQR - Interquartile range

Демографический профиль участников исследования отражает типичную популяцию пациентов, пораженных АНГБК, ассоциированным с COVID-19. Средний возраст 38,7 лет позволяет предположить, что АНГБК может поражать людей в молодом и среднем возрасте, что не совсем согласуется с предыдущими литературными данными, указывающими на более высокую распространенность АНГБК среди населения среднего возраста и выше. Преобладание мужчин, наблюдаемое в этой когорте, также соответствует существующим эпидемиологическим данным по АНГБК [15], которые часто показывают более высокую заболеваемость у мужчин по сравнению с женщинами. Сопутствующие заболевания, такие как гипертония и сахарный диабет, являются распространенными факторами риска развития АНГБК [12, 19], поскольку они могут нарушать сосудистую перфузию головки бедренной кости, предрасполагая людей к ишемическому повреждению и последующему некрозу. Средняя продолжительность симптомов COVID-19, составляющая 19 дней, указывает на острую фазу вирусного заболевания, во время которой АНГБК может развиваться как осложнение.



*Функциональные исходы:*

После лечения фармакотерапией и физиотерапевтическими процедурами пациенты продемонстрировали значительное улучшение функциональных показателей по сравнению с исходным уровнем. Средний балл по шкале Харриса для тазобедренного сустава (modified HHS) увеличился с 62,4 (SD ± 8,9) до лечения до 83,7 (SD ± 6,7) после лечения, что указывает на существенное улучшение функции тазобедренного сустава. Аналогичным образом, визуальная аналоговая шкала (VAS) для оценки боли значительно снизилась со среднего значения 7,2 (SD ± 1,5) до 2,9 (SD ± 1,2), что отражает заметное снижение тяжести боли (Таблица 2).

**Таблица 2. Функциональные результаты до и после лечения**

Показатель исхода	До лечения (Средний ± SD)	После лечения (средний ± SD)	p
Modified Harris Hip Score	62.4 ± 8.9	83.7 ± 6.7	<0.05
ВАШ	7.2 ± 1.5	2.9 ± 1.2	<0.05

**Примечание:** SD – standard deviation (стандартное отклонение), IQR - Interquartile range (Интерквартильный размах), ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, p – уровень достоверности менее 0,05

Улучшение функциональных исходов, наблюдаемое в этом исследовании, подчеркивает эффективность комбинированного подхода к лечению, включающего фармакотерапию и физиотерапию, при ранних стадиях АНГБК, связанного с COVID-19[4]. Значительное увеличение показателей шкалы modified HHS после лечения указывает на значительное улучшение функции тазобедренного сустава, что имеет решающее значение для поддержания подвижности и качества жизни пациентов. Снижение показателей VAS означает заметное уменьшение выраженности боли после лечения, что важно для улучшения комфорта пациента и общего самочувствия. Эти результаты свидетельствуют о том, что предлагаемая схема лечения эффективно устраняет как функциональные нарушения, так и боль, связанные с АНГБК, что приводит к значительному улучшению исходов у пациентов.[16]

*Осложнения и нежелательные явления:*

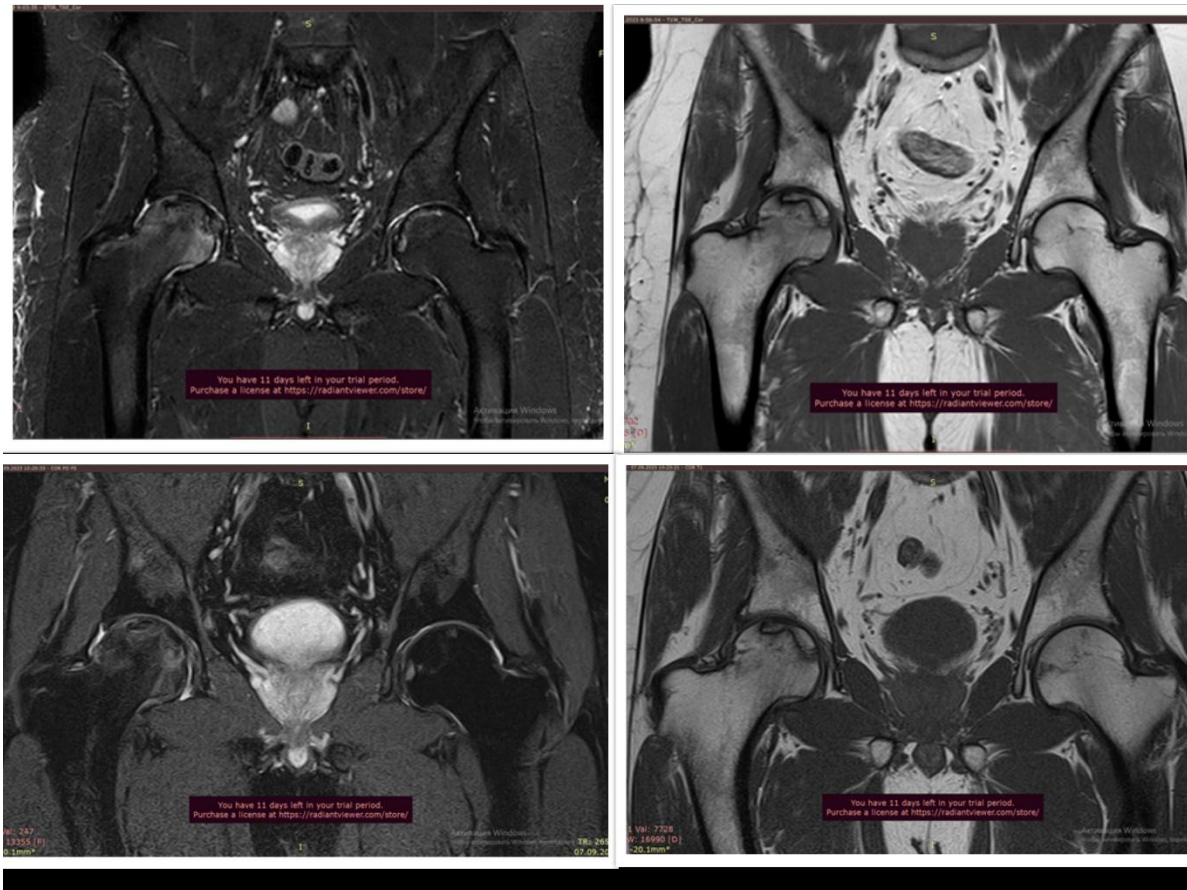
Частота осложнений и нежелательных явлений, связанных со схемой лечения, была низкой. Небольшая часть пациентов (8%) сообщили о преходящих желудочно-кишечных симптомах, таких как тошнота и диспепсия, после приема НПВП. За период исследования (6 месяцев) не наблюдалось случаев прогрессирования остеонекроза до поздних стадий, однако за 12 месячный период наблюдения у 12% (24 пациента) были явные радиологические признаки прогрессирования АНГБК. Тромбоэмболических осложнений, связанных с лечением и/или COVID-19 не выявилось.

Низкая частота осложнений и нежелательных явлений, наблюдаемая в этом исследовании, указывает на относительно высокий профиль безопасности предлагаемого протокола лечения АНГБК, связанного с COVID-19. Преходящие желудочно-кишечные симптомы, о которых сообщает группа пациентов после приема НПВП, согласуются с известными побочными эффектами этих препаратов и, как правило, являются умеренными и самоограничивающимися.[20] Важно отметить, что было выявлено 24 случая прогрессирования заболевания, что позволяет предположить, что терапевтическая польза от консервативного вмешательства перевешивает связанные с ним риски. Эти результаты подтверждают осуществимость и безопасность внедрения предложенного подхода к лечению в клинической практике для ведения АНГБК у пациентов с COVID-19.



*Радиологическая оценка:*

Рентгенологическая оценка тазобедренных суставов выявила благоприятные исходы с точки зрения ремоделирования кости и сохранения архитектуры сустава. Последующие МРТ-снимки продемонстрировали регресс очагов аваскулярного некроза у 21% пациентов, отсутствие прогрессирования остеонекроза на выявленном этапе у 47% пациентов, с устранением костного отека и восстановлением структуры трабекулярной кости, свидетельствующей о заживлении.



**Рисунок 1. Больной М. 38 лет. STIR и T1 взвешенный режимы МРТ показывающие значительное уменьшение костного отека и остановку прогрессирования аваскулярного некроза головки бедренной кости**

Рентгенологические данные являются объективным свидетельством регрессии заболевания и заживления костей после лечения АНГБК, связанного с COVID-19. Разрешение очагов аваскулярного некроза на МРТ-снимках (Рис.1) позволяет предположить, что комбинированная фармакотерапия и физиотерапевтический режим эффективно способствуют восстановлению костной ткани, что приводит к восстановлению нормальной архитектуры кости. Отсутствие костного отека и восстановление структуры трабекулярной структуры кости также указывают на обратное течение ишемического повреждения и установление адекватного кровоснабжения пораженной головки бедренной кости.[13] Эти рентгенологические улучшения подтверждают функциональные результаты, наблюдаемые в этом исследовании, и подчеркивают эффективность протокола лечения в содействии разрешению заболевания и сохранению суставов у пациентов с АНГБК, связанным с COVID-19.

Анализ подгрупп, основанный на стадиях АНГБК по Ficat-Arlet, показал сходные улучшения функциональных результатов как в группах АНГБК I, так и в группах II стадии. Также, не было выявлено существенных различий в показателях ННS или ВАШ между двумя группами после лечения ( $p > 0,05$ ). (Таблица 3.)



**Таблица 3. Анализ подгрупп функциональных результатов по стадиям АНГБК**

Показатель исхода	1 стадия (n =66)	2 стадия (n=134)	p
Harris Hip Score	84.1 ± 6.5	82.3 ± 7.2	0.182
ВАШ	2.8 ± 1.3	3.1 ± 1.1	0.317

**Примечание:** ВАШ – визуальная аналоговая шкала боли, p – уровень достоверности менее 0,05

Анализ подгрупп дает ценную информацию об эффективности подхода к лечению ранних стадий АНГБК, связанного с COVID-19. Сопоставимые улучшения функциональных исходов, наблюдаемые как в группах АНГБК I, так и во II стадии, позволяют предположить, что предлагаемое вмешательство одинаково полезно независимо от тяжести заболевания на момент проявления. Эти результаты подчеркивают важность раннего выявления и вмешательства при АНГБК, поскольку быстрое начало лечения может привести к благоприятным исходам даже в случаях с более запущенным заболеванием. Кроме того, отсутствие существенных различий в функциональных результатах между двумя стадиями остеонекроза подчеркивает потенциал успешного ведения заболевания и функционального восстановления с помощью предлагаемого протокола лечения, независимо от тяжести заболевания.

Результаты этого исследования демонстрируют, что комбинированное лечение с фармакотерапией и физиотерапией приводит к благоприятным функциональным результатам у пациентов с ранними стадиями АНГБК, ассоциированным с COVID-19. После лечения наблюдалось значительное улучшение функции тазобедренного сустава и облегчение боли при низкой частоте побочных эффектов. Эти результаты подчеркивают важность раннего вмешательства и междисциплинарного ведения для оптимизации исходов у пациентов с АНГБК, связанным с COVID-19. Положительные результаты, наблюдаемые в этом исследовании, подтверждают эффективность предлагаемого протокола лечения и дают ценную информацию для ведения данной категории пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов и изучения дополнительных терапевтических методов для улучшения результатов в этой популяции пациентов. Кроме того, необходимы долгосрочные последующие исследования для оценки стойкости эффекта лечения и потенциального рецидива заболевания у пациентов с АНГБК, связанным с COVID-19. В целом, это исследование вносит свой вклад в растущий объем литературы по лечению скелетно-мышечных проявлений COVID-19 и подчеркивает важность комплексного подхода к уходу за пациентами при лечении различных клинических последствий заболевания.

### **Заключение**

Консервативное лечение аваскулярного некроза головки бедренной кости, связанного с COVID-19, представляет собой сложную клиническую задачу, требующую междисциплинарного подхода для оптимизации результатов лечения пациентов. В этом исследовании изучались функциональные результаты после лечения ранних стадий АНГБК, подчеркивалась важность консервативных методов лечения для ускорения заживления костей и функционального восстановления.

В заключение, раннее распознавание и вмешательство в сочетании с комплексным подходом к лечению, включающим фармакотерапию и физиотерапевтические процедуры, необходимы для достижения благоприятных функциональных результатов у пациентов с АНГБК, ассоциированным с COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования с контрольной группой для подтверждения этих результатов и изучения дополнительных терапевтических методов для улучшения результатов у этой популяции пациентов.

### **Литература**

1. Agarwala S., Banavali S. D., Vijayvargiya M. Bisphosphonate Combination Therapy in the Management of Postchemotherapy Avascular Necrosis of the Femoral Head in Adolescents and Young Adults: A Retrospective Study From India // Journal of global oncology. 2018. № 4 (4). С. 1–11.



2. Agarwala S. R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of a € long COVID-19' // BMJ Case Reports. 2021. № 7 (14).
3. Albers A. [и др.]. Treatment with acetylsalicylic acid prevents short to mid-term radiographic progression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: a pilot study // Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie. 2015. № 3 (58). C. 198–205.
4. Ashutosh Lohiya Jr. [и др.]. A Comprehensive Review of Treatment Strategies for Early Avascular Necrosis // Cureus. 2023. № 12 (15).
5. Banerjee I., Robinson J., Sathian B. Corticosteroid induced avascular necrosis and COVID-19: The drug dilemma // Nepal Journal of Epidemiology. 2021. № 3 (11). C. 1049–1052.
6. Barney J., Piuzzi N. S., Akhondi H. Femoral Head Avascular Necrosis // Radiopaedia.org. 2023.
7. Iqbal B., Currie G. Value of SPECT/CT in the diagnosis of avascular necrosis of the head of femur: A meta-analysis // Radiography (London, England : 1995). 2022. № 2 (28). C. 560–564.
8. Karantanas A. H., Drakonaki E. E. The role of MR imaging in avascular necrosis of the femoral head // Seminars in musculoskeletal radiology. 2011. № 3 (15). C. 281–300.
9. Kumar P. [и др.]. Reliability of Modified Harris Hip Score as a tool for outcome evaluation of Total Hip Replacements in Indian population // Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. 2019. № 1 (10). C. 128.
10. Manenti G. [и др.]. The role of imaging in diagnosis and management of femoral head avascular necrosis // Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015. № Suppl 1 (12). C. 31.
11. Migliorini F. [и др.]. The pandemic is gone but its consequences are here to stay: avascular necrosis following corticosteroids administration for severe COVID-19 // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2024. T. 19. № 1.
12. Pijnenburg L., Felten R., Javier R. M. [A review of avascular necrosis, of the hip and beyond] // La Revue de medecine interne. 2020. № 1 (41). C. 27–36.
13. Radke S. [и др.]. Magnetic resonance imaging criteria of successful core decompression in avascular necrosis of the hip // Skeletal radiology. 2004. № 9 (33). C. 519–523.
14. Reis S. [и др.]. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis // Thrombosis research. 2022. (219). C. 40–48.
15. Seijas R. [и др.]. Avascular Necrosis of the Femoral Head // Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research. 2019. № 3 (32). C. 218–219.
16. Sen R. K. Management of avascular necrosis of femoral head at pre-collapse stage // Indian Journal of Orthopaedics. 2009. № 1 (43). C. 6.
17. Shah K. N. [и др.]. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis // Current Reviews in Musculoskeletal Medicine. 2015. № 3 (8). C. 201.
18. Sinha P., Mallick N., Sahu R. Avascular necrosis of the hip after the COVID-19 pandemic // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2023. № 5 (15). C. 661–664.
19. Tsai H. L. [и др.]. Epidemiology and risk factors associated with avascular necrosis in patients with autoimmune diseases: a nationwide study // The Korean Journal of Internal Medicine. 2022. № 4 (37). C. 864.
20. Vonkeman H. E., Laar M. A. F. J. van de Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention // Seminars in arthritis and rheumatism. 2010. № 4 (39). C. 294–312.
21. Avascular Necrosis in Patients Recovering from COVID-19. 2021.

