



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование)

Мустафин Рустам Наилевич — к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X

Р.Н. Мустафин

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893

Аннотация

Введение. Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) — относительно редкое заболевание со сложным патогенезом, поражающее людей трудоспособного возраста и приводящее к инвалидизации вследствие необратимых изменений в пораженном тазобедренном суставе. Достоверных данных об этиологии болезни до сих пор не получено.

Материалы и методы. Исследовано 42877 жителей города Уфы, среди которых выявлен 71 случай АНГБК. С согласия больных проведено их анкетирование, изучение амбулаторных карт с выявлением сопутствующей патологии, рентгенография тазобедренных суставов, лабораторные исследования крови.

Результаты и обсуждение. Распространенность АНГБК составила 166 на 100 000, соотношение мужчин к женщинам — 1:1,5, средний возраст манифестации — 50 лет. Вторичный некроз выявлен в 14 %, двусторонне поражение — в 42 % случаев. Обнаружена семья с наследственной формой болезни (мама, дочь и бабушка). Определено значительное преобладание больных от родителей одной национальности, что позволяет предположить протективную роль метисации в отношении данной патологии. У 31 % пациентов болезнь характеризовалась атипичной клиникой, напоминающей люмбаго с ишиасом, в связи с чем АНГБК диагностировался на поздней стадии. Факторами риска болезни оказались курение и длительный контакт с химическими веществами, выявлена ассоциация с гипертонической болезнью, хронической ишемией головного мозга, анемией, гиперхолестеринемией и воспалительными процессами. Представлены данные выявленных особенностей рентгенологической картины заболевания.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить точную частоту встречаемости АНГБК — 1 случай на 600 человек. Идиопатический АНГБК составил 86 %, с влиянием на развитие болезни таких факторов риска, как курение и длительный контакт с химическими агентами на производстве. Анализ родословных больных показал низкий процент пациентов в смешанных по этнической принадлежности браках. Выявлена коморбидность АНГБК с гипертонической болезнью у 56 % пациентов и с хронической ишемией головного мозга (42 %). Атипичная клиника у 1/3 больных АНГБК с напоминающими люмбаго с ишиасом симптомами говорят о необходимости проведения рентгенографии и МРТ тазобедренных суставов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: некроз головки бедренной кости, остеонекроз, остеоартроз, факторы риска, генетические факторы, рентгенография, заболеваемость

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Аваскулярный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):100–107. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study

Rustam N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893

Rustam N. Mustafin — *Cand. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X*

Abstract

Introduction. Avascular necrosis of the femoral head (AVNFH) is a relatively rare complex disease that occurs in people of working age and leads to disability due to irreversible changes in the affected hip joint. Aetiology of the disease has not been reliably established so far.

Materials and methods. Among a total of 42,877 residents of Ufa surveyed, 71 were diagnosed with AVNFH. Patients granted an informed consent to conduct the survey, access the outpatient history of concomitant pathology, perform hip X-ray and laboratory blood tests.

Results and discussion. The AVNFH incidence rate was 166 per 100,000 people, with the men to women ratio 1:1.5 and average age of manifestation 50 years. Secondary necrosis was established in 14, and bilateral lesion — in 42 % of cases. A family with hereditary AVNFH (mother, daughter and grandmother) was observed. A significantly higher incidence rate was observed with children in mononational families, which suggests a protective role of crossbreeding against this pathology. In 31 % of patients, the disease manifested atypically resembling lumbago with sciatica, which entailed a late AVNFH diagnosis. Smoking and long-term contact with chemicals were identified as the risk factors, and hypertension, chronic cerebral ischemia, anaemia, hypercholesterolemia and chronic inflammation — as associated disorders. A radiological profile of the disease is described.

Conclusion. The study allowed a precise estimation of the AVNFH incidence rate as 1 per 600 people. Idiopathic AVNFH occurred in 86 % of cases, with smoking and professional long-term contact with chemical agents as associated risk factors. Pedigree studies exposed a low incident rate in ethnically mixed families. AVNFH was shown comorbid with the hypertensive disease in 56 and chronic cerebral ischemia — in 42 % of patients. Atypical lumbago-sciatica-like symptoms in 1/3 of AVNFH cases warrant the need to conduct hip X-ray and MRI in this category of patients.

Keywords: femoral head necrosis, osteonecrosis, osteoarthritis, risk factors, genetic factors, radiography, morbidity

For citation: Mustafin R.N. Avascular Necrosis of Femoral Head in the Republic of Bashkortostan: a Clinical and Epidemiological Study. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):100–107. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107>

Введение

Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АНГБК) — это мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением людей молодого возраста, приводящее к развитию вторичного тяжелого остеоартроза тазобедренных суставов с последующей инвалидизацией пораженных [1]. Болезнь обычно развивается в возрасте 35–55 лет (средний возраст 38 лет). Данных о распространенности заболевания в общей популяции не представлено. Однако отмечено, что в США каждый год диагностируется от 10 000 до 50 000 новых случаев АНГБК [2]. Развитие болезни в возрасте старше 50 лет отмечено лишь у 20 % пациентов [3]. АНГБК составляет 1,5–2 % от всей ортопедической патологии. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1, у половины больных наблюдается двустороннее поражение. Этиология и патогенез АНГБК до сих пор точно не установлены. Выявлено, что болезнь является следствием нарушения кровотока с некрозом элементов костного мозга головки бедренной кости. Среди факторов риска главными являются длительное использование стероидов, аутоиммунные заболевания, алкоголизм, курение, травмы и оперативные вмешательства на тазобедренных суставах. Около 50 % случаев АНГБК описываются без этиологических факторов как идеопатические [4]. Факт того, что АНГБК иногда наблюдается у близнецов и в нескольких поколениях одной семьи, говорит о вовлечении в генез болезни генетических факторов [5]. Наследственные формы болезни с ауто-сомно-доминантным типом наследования могут быть связаны с герминативными мутациями в гене *COL2A1*: с.36655G>A (p. Gly1170Ser), с.2149G>A (p. Gly717Ser), с.4148C>T (p. Thr1383Met) [6–8]. Однако большинство случаев АНГБК — мультифакториальные. Наиболее часто выявляются ассоциации с аллельными вариантами генов, участвующих в свертывании крови (V плазменного фактора свертывания — *FVL*, протромбина — *PRT*, 5,10-метилтен-тетрагидрофолатредуктазы — *MTHFR*, ингибитора-1 активатора плазминогена — *PAI-1*, тканеспецифического активатора плазминогена — *TPA*) [9–14]. Это говорит о вероятной роли коагулопатии в патогенезе болезни. Влияние *MTHFR* на свертывание крови связано с вовлечением этого фермента в превращение гомоцистина в метионин. При полиморфизме гена *MTHFR* активность его белкового продукта снижается, что ведет к повышенным концентрациям гомоцистина

в плазме крови с развитием периферических венозных и артериальных тромбозов [15]. Выявлена ассоциация полиморфного варианта гена синтазы оксида азота (*eNOS*), обусловленного вариабельным числом tandemных повторов размером 27 п. н. в интроне 4 гена. Выявлено два аллеля: 4a (менее 4 повторов) и 4b (больше 5 повторов). У носителей аллеля 4a наблюдаются более низкие уровни оксида азота, который участвует в ангиогенезе и тромбообразовании [16]. В таблице 1 приведена панель связанных с коагулопатией генетических маркеров аваскулярного некроза.

Помимо генетических маркеров коагулопатии, результаты многочисленных исследований показали ассоциацию АНГБК с генами, кодирующими гликопротеин-Р (*ABCBI*), интерлейкины (*IL-1α*, *IL-10*, *IL-23*, *IL-33*), фактор некроза опухоли (*TNF-α*), аннексин (*ANXA2*), инсулиноподобный фактор роста (*IGFBP-3*), трансформирующий фактор роста (*TGF-β*) [17].

Консервативное лечение АНГБК заключается в назначении бисфосфонатов, антикоагулянтов, вазодилаторов, статинов и физиотерапии. Для оперативного лечения применяют декомпрессию кости с возможным применением аутологичного костного мозга. Тотальное эндопротезирование проводится в поздней стадии некроза [18].

Материалы и методы исследования

Исследованы больные с клиническим диагнозом АНГБК, подтвержденным рентгенологически. Проведен опрос каждого больного, добровольное анкетирование, подробное изучение истории болезни, выявление и анализ сопутствующих заболеваний. У пациентов была взята кровь для лабораторных исследований: ОАК, ОАМ, биохимический анализ, коагулограмма, определение времени свертываемости крови. Для каждого больного заведена отдельная электронная история болезни с занесением всех данных анамнеза жизни, анамнеза болезни, сопутствующих заболеваний, данных лабораторного и инструментального обследования. Создана база данных рентгенологических проявлений каждого случая с описанием клиники и результатов инструментальных и лабораторных методов. Собраны образцы крови для выделения ДНК и последующего генетического анализа.

Результаты и обсуждение

Среди 42 877 обследованных жителей города Уфы выявлен 71 случай АНГБК. Таким образом, распространенность болезни составила 166 на 100 000 населения (частота встречаемости 1:604). Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5; средний возраст манифестации — 50 лет (от 25 до 76 лет). Распределение по возрасту манифестации следующее: до 50 лет — 51 %, старше 50 лет — 49 % (от 21 до 30 лет — 4 %, от 31 до 40 лет — 21 %, от 41 до 50 лет — 25 %, от 51 до 60 лет — 30 %, от 61 до 70 лет — 16 %, старше 71 года — 4 %). У 85 % больных манифестация произошла за последние 10 лет. У 30 больных (42 %) отмечено двустороннее поражение, у 22 — некроз головки правой бедренной кости (31 %), у 19 — левой (27 %). У всех пациентов АНГБК диагно-

| Ген | Маркер | Авторы |
|--------------|---|---------|
| <i>FVL</i> | rs6025, rs9332595, rs6020, rs9332647, rs3766110, rs10919186, rs12040141 | [9, 10] |
| <i>PRT</i> | мутация G20210 | [11] |
| <i>MTHFR</i> | rs1801133 (с. 677C>T) | [12] |
| <i>eNOS</i> | 4a/b | [14] |
| <i>TPA</i> | Alu-I/D в интроне 8 | [11] |
| <i>PAI-1</i> | rs1799889, rs2227631, rs11178 | [13] |

Таблица 1. Генетические маркеры коагулопатии, ассоциированные с АНГБК
Table 1. AVNFH-associated genetic markers of coagulopathy

стирована на поздней стадии, в связи с чем было назначено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов.

Распределение больных по этническому составу не отражает картину распределения республики, что позволяет предположить влияние данных особенностей на генетические механизмы развития болезни. Отмечается значительное преобладание больных из чистокровных семей одной нации — 95,8% (68 больных), преобладание больных русской национальности — 66% (47 больных), низкая встречаемость у башкир — 1,4% (1 больной). Татары составили 27% (19 больных), чувашаи 1,4% (1 больной), метисы — 4,2% (3 больных). Низкий процент встречаемости метисов среди больных позволяет предположить протективную роль смешанных браков в отношении развития предрасположенности к АНГБК. У трех больных с идеопатическим АНГБК отмечена наследственная форма болезни (мама, дочь, бабушка), при этом отмечен феномен антиципации — утяжеление клиники, более ранняя манифестация — у матери поражение в 69 лет с односторонним поражением, у дочери манифестация в 36 лет с двусторонним поражением, мать и дочь на момент манифестации проживали отдельно несколько лет, в связи с чем исключаются общие внешнесредовые факторы в качестве причины АНГБК.

Из факторов, предрасполагающих к развитию АНГБК, путем опроса и анкетирования выявлены курение и вредные условия труда. Среди 71 пациента 20 человек оказались курящими (2 женщины и 18 мужчин), что составило 28%; из них 80% больных имеют стаж курения более 20 лет, 90% выкуривали более 10 сигарет в день. У 15 человек выявлены вредные условия труда, связанные с химической промышленностью, контактом и вдыханием химических веществ на производстве, что составило 21%.

У 31% больных в анамнезе была атипичная клиника — иррадиация боли в область поясницы и вдоль нижней конечности, в связи с чем данные пациенты получали лечение у терапевта и невролога с диагнозом «Остеохондроз, люмбаго, ишиас» с неэффективностью проводимой терапии. Лишь после консультации ортопеда с назначением рентгенографии тазобедренных суставов был выставлен диагноз AVN.

Травма в анамнезе пораженной конечности отмечена у 5 больных (7%). Время от травмы до манифестации АНГБК составило 5, 7, 16, 24 (перелом бедренной кости) и 35 лет (перелом большеберцовой кости). У 4 больных выявлены системные заболевания соединительной ткани, при этом у 2 пациентов (системная красная волчанка) манифестация АНГБК отмечена на фоне проводимой терапии глюкокортикоидными гормонами (у одной — через 2 года, у другой — через 3 месяца начала терапии). У 2 других пациентов манифестация АНГБК и системного заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит) совпали по времени, гормональная терапия проводилась после установления диагноза. То есть в выборке больных у 2,8% развился РА-ассоциированный, в 2,8% — стероид-индуцированный

АНГБК. У одной пациентки отмечен диспластический коксартроз (врожденная дисплазия тазобедренных суставов) — 1,4%. Таким образом, вторичный АНГБК составил 14%, идиопатический — 86%.

При анализе сопутствующих заболеваний у 56% больных выявлена гипертоническая болезнь II и более степени тяжести (71% из них младше 65 лет), что значительно превышает частоту встречаемости среди взрослого населения по миру — 26% [17]. Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) с дисциркуляторной энцефалопатией II и более степени тяжести выявлена у 42% больных, что достоверно превышает частоту встречаемости ХИГМ в среднем в мире (25% у лиц в возрасте 45–50 лет) [18]. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 14% пациентов, хронический холецистит — у 8,4%, варикозная болезнь нижних конечностей — у 7%, ожирение — у 7%, сахарный диабет — у 5,6% (I типа у 1,4%; II типа у 4,2%), хронический вирусный гепатит — у 2,8%, бронхиальная астма у 1,4%, псориаз — у 1,4%.

При анализе лабораторных показателей изменение в коагулограмме и времени свертывания крови у обследуемой выборки пациентов не было выявлено. Однако у 56% больных обнаружена гипохромная анемия, у 33% — повышение СОЭ, у 27% — гиперхолестеринемия, у 17% — повышенные уровни АЛТ и АСТ. У 4,2% пациентов без ревматоидного артрита определен положительный ревмофактор, у 4,2% — положительный С-реактивный белок, у 4,2% — повышенный уровень мочевой кислоты. Рентгенографические проявления АНГБК проявлялись на фоне признаков предшествующего коксартроза с выраженными остеофитами и вовлечением в некротический процесс вертлужной впадины (зоны кистозной перестройки) (рис. 1) и без ее вовлечения (рис. 2).

Помимо типичного поражения верхнего полюса головки бедренной кости (рис. 3), наблюдалось также поражение всей головки (рис. 4) и полное расплавление головки и шейки с вовлечением в патологический процесс вертлужной впадины (рис. 5).

Заключение

На основании клинико-эпидемиологического исследования получены данные по распространенности АНГБК, которая оказалась 166 на 100 000 населения. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:1,5, что значительно отличается от данных по миру (3:1). Средний возраст манифестации составил 50 лет, что превышает мировые статистические данные (38 лет). Идеопатический АНГБК составил большинство случаев — 86%, тогда как по мировым данным данная форма определяется у 40–50% пациентов. Ассоциация АНГБК с системными заболеваниями соединительной ткани выявлена у 5,6% больных.

Анализ этнической принадлежности пациентов с АНГБК показал, что смешанные браки снижают риск развития болезни. Высокий риск развития патологии в чистокровных браках говорит о роли генетических факторов в развитии АНГБК. В связи с этим обосно-

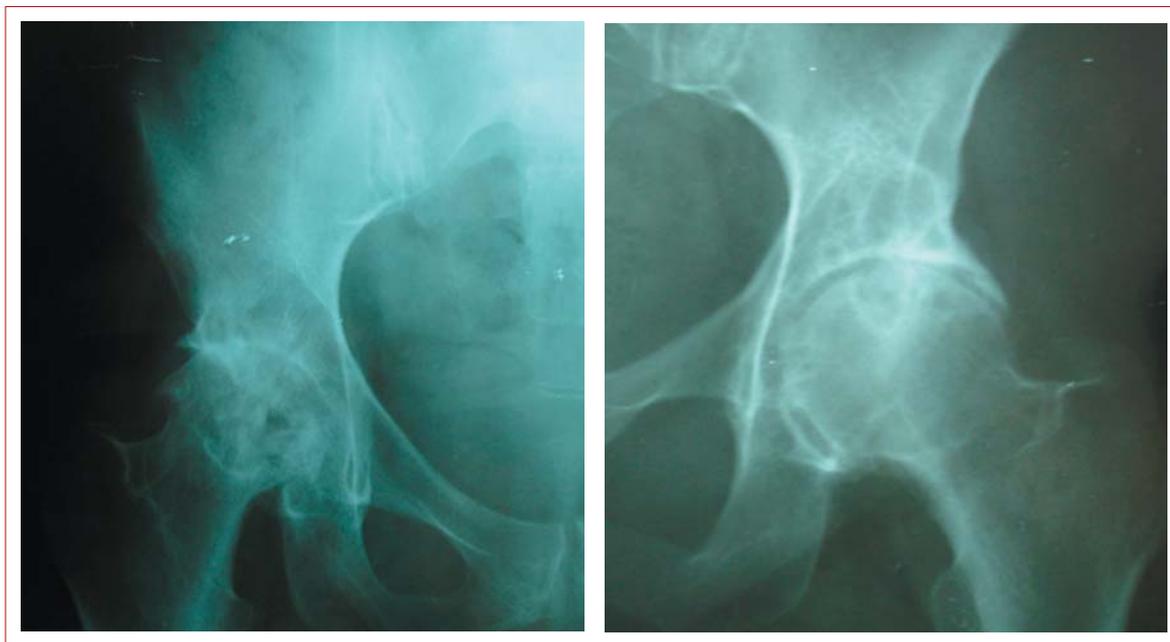


Рисунок 1. АНГБК с признаками предшествующего коксартроза и вовлечением в некроз вертлужной впадины
Figure 1. AVNFH with signs of prior coxarthrosis and advancing acetabulum necrosis

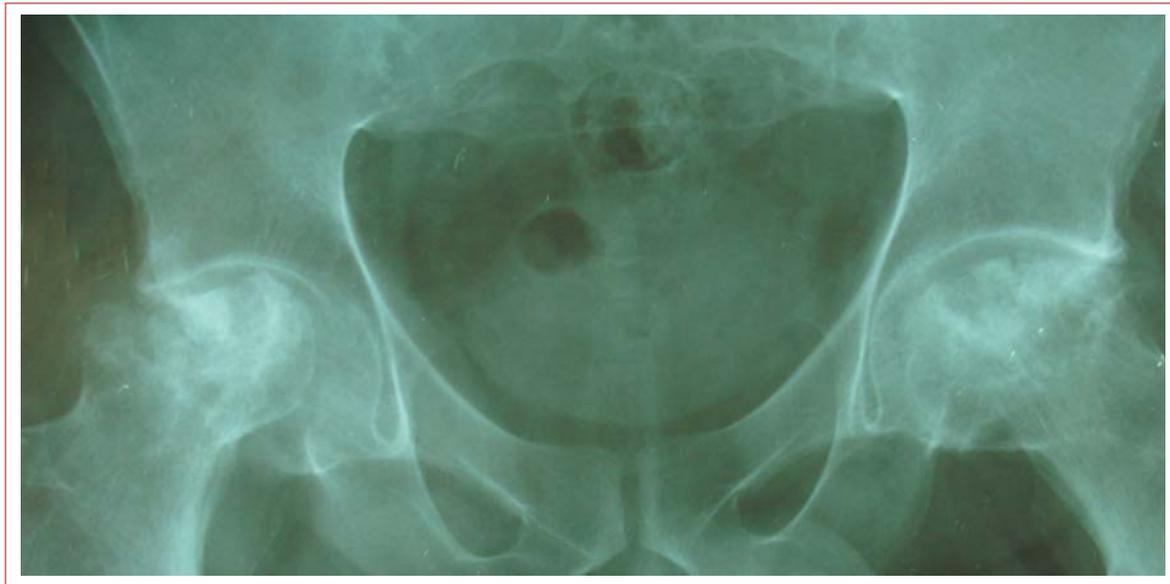


Рисунок 2. АНГБК с признаками предшествующего коксартроза без вовлечения в некроз вертлужной впадины
Figure 2. AVNFH with signs of prior coxarthrosis without acetabulum necrosis

важным является поиск генетических факторов риска развития заболевания. У 3 больных с идеопатическим АНГБК отмечена наследственная форма болезни (мама и дочь), с вероятным аутосомно-доминантным типом наследования.

Факторами риска развития АНГБК оказались курение (28% больных) и длительный контакт с химическими агентами на производстве (21%). Выявлена ассоциация с гипертонической болезнью (56%) и хронической

ишемией головного мозга (42%), что может говорить о возможных патогенетических звеньях в развитии болезни — нарушение кровоснабжения и иннервации. При анализе лабораторных показателей факторами риска развития АНГБК оказались анемия и гиперхолестеринемия; частыми изменениями оказались повышение СОЭ, что указывает на роль воспалительных изменений в патогенезе болезни. Клинические проявления АНГБК у 31% пациентов характеризо-

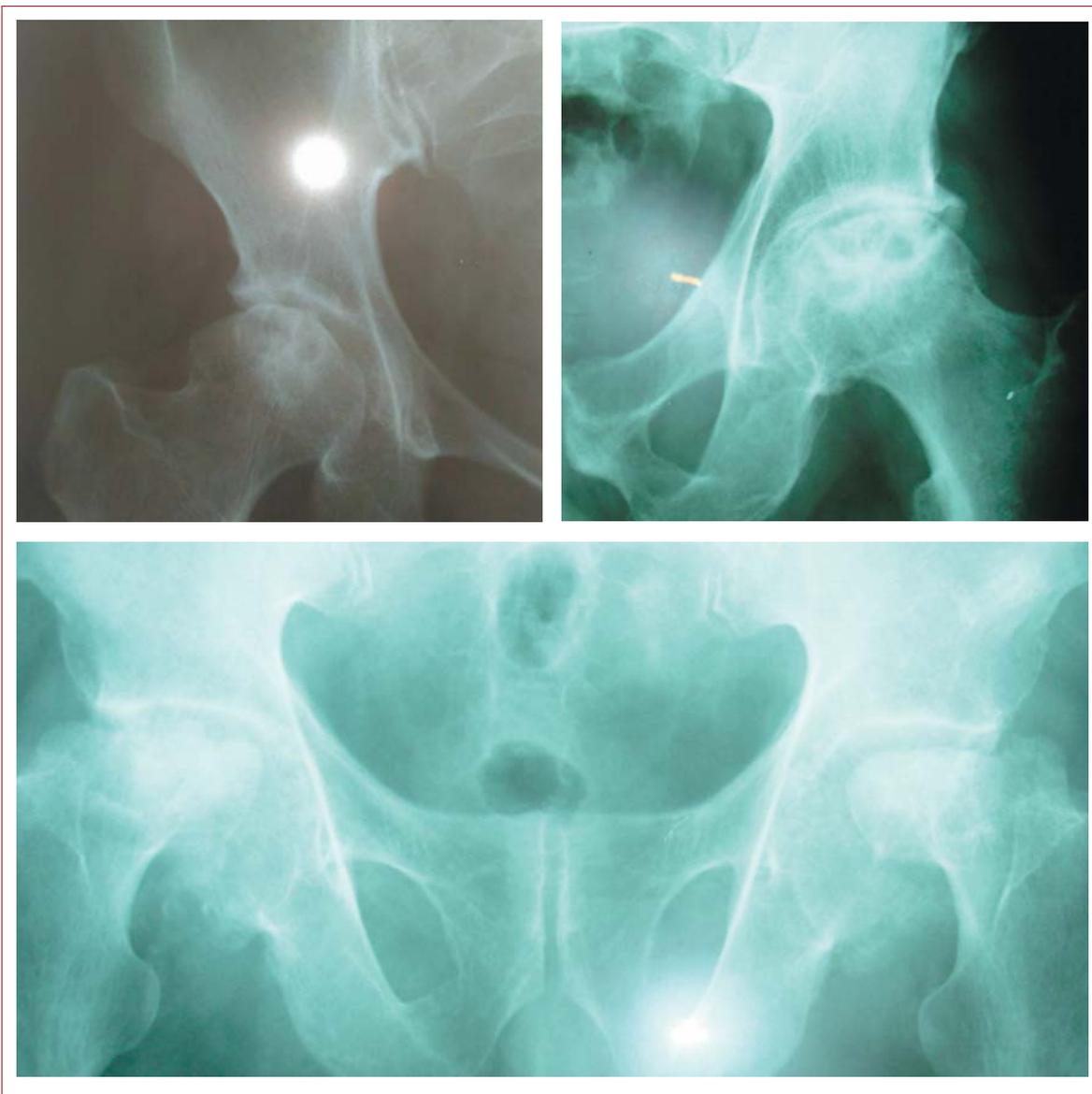


Рисунок 3. Типичная рентгенологическая картина АНГБК
Figure 3. Typical radiograph of AVNFH

вались атипичными симптомами, напоминающими люмбаго с ишиасом. В связи с этим необходимо акцентировать внимание терапевтов и неврологов на возможное развитие АНГБК у больных с данными проявлениями, необходимостью тщательного физического обследования с определением функции тазобедренных суставов и их болезненности, а также

консультации ортопеда, проведении рентгенографии или МРТ тазобедренных суставов. Охарактеризованы особенности рентгенографической картины АНГБК у разных больных.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

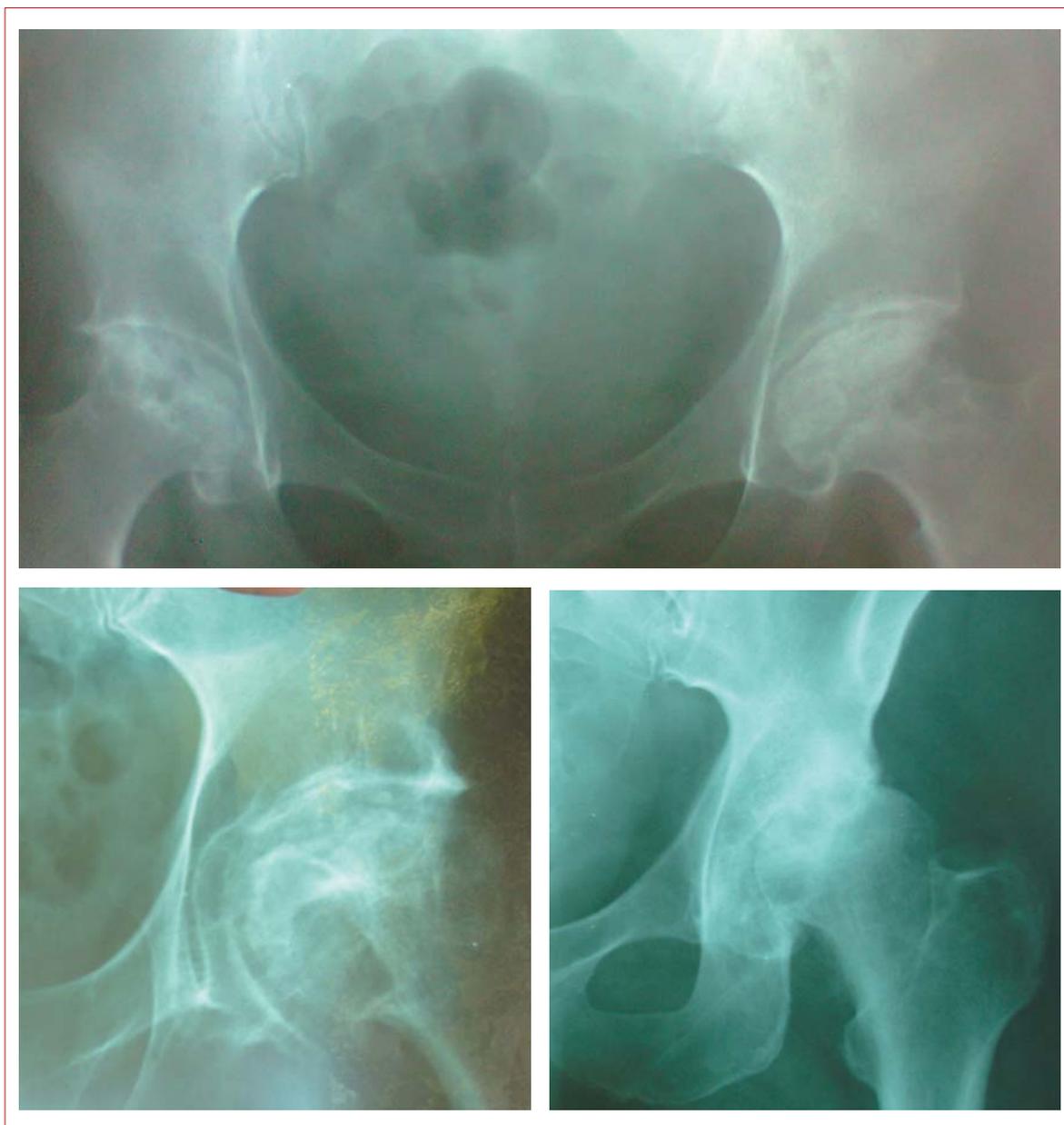


Рисунок 4. Поражение некрозом всей ткани головки бедренной кости при АНГБК
Figure 4. Tissue necrosis of entire femoral head in AVNFH

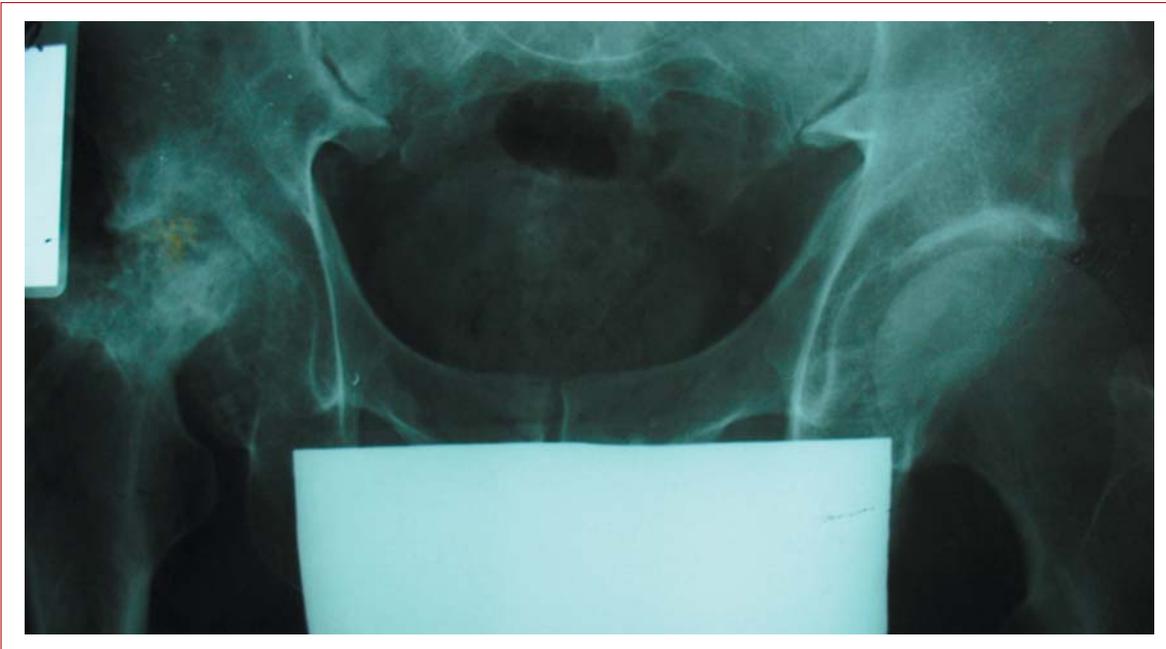


Рисунок 5. АНГБК с полным расплавлением головки и шейки бедренной кости, с вовлечением в патологический процесс вертлужной впадины
Figure 5. AVNFH with complete femoral head and neck lysis advancing onto acetabulum

Список литературы / References

- Andriolo L., Merli G., Tobar C., Altamura S.A., Kon E., Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018;42(7):1689–704. DOI: 10.1007/s00264-018-3787-0
- Wang C., Peng J., Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: a review. *Exp Ther Med*. 2014;8(3):700–6. DOI: 10.3892/etm.2014.1811
- Cao L., Guo C., Chen J., Chen Z., Yan Z. Free vascularized fibular grafting improves vascularity compared with core decompression in femoral head osteonecrosis: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(9):2230–40. DOI: 10.1007/s11999-017-5374-x
- Kaushik A., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012. *World J. Orthop*. 2012;3(5):49–57. DOI: 10.5312/wjo.v3.i5.49
- Pouya F., Kerachian M.A. Avascular necrosis of the femoral head: are any genes involved? *Arch Bone Jt Surg*. 2015;3(3):149–55. PMID: PMC4507066
- Liu F., Xiong Z., Liu Q., Hu J., Li W., Zhang N. COL2A1 mutation (c.3508G>A) leads to avascular necrosis of the femoral head in a Chinese family: a case report. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):254–60. DOI: 10.3892/mmr.2018.8984
- Barat-Houari M., Sarrabay G., Gatinois V., Fabre A., Dumont B., Genevieve D., et al. Mutation update for COL2A1 gene variants associated with type II collagenopathies. *Hum Mutat*. 2016;37(1):7–15. DOI: 10.1002/humu.22915
- Kannu P., O'Rielly D.D., Hyland J.C., Kokko L.A. Avascular necrosis of the femoral head due to a novel C propeptide mutation in COL2A1. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(7):1759–62. DOI: 10.1002/ajmg.a.34056
- Kim T.H., Baek S.H., Lim J.O., Lee S.H., Kim S.Y. Genetic variation in the coagulation factor V gene and risk of femoral head osteonecrosis. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):4434–40. DOI: 10.3892/mmr.2015.4000
- Peng K.T., Huang K.C., Huang T.W., Lee Y.S., Hsu W.H., Hsu R.W., et al. Single nucleotide polymorphisms other than factor V Leiden are associated with coagulopathy and osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients. *PLoS One*. 2014;9(8):e104461. DOI: 10.1371/journal.pone.0104461
- Gagala J., Buraczynska M., Mazurkiewicz T., Ksiazek A. Prevalence of genetic risk factor related with thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with osteonecrosis of the femoral head in Poland. *BMC Musculoskel Dis*. 2013;14:264–71. DOI: 10.1186/1471-2474-14-264
- Zhang T., Ye S., Chen Z., Ma Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: An update meta-analysis. *Pteridines*. 2020;31(1):38–45. DOI: 10.1515/pteridines-2020-0005
- Zhang Y., Wang R., Li S., Kong X., Wang Z., Chen W., et al. Genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population. *Diagn Pathol*. 2013;8:169–76. DOI: 10.1186/1746-1596-8-169
- Song Y., Du Z.W., Li Q.J., Zhang G.Z., Wang L.L., Wu N., et al. Association of sterol regulatory element binding protein 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 genetic polymorphisms with avascular necrosis of the femoral head in the Chinese population. *Chin Med J*. 2012;125:4037–43. PMID: 23158139
- Wang T., Azeddine B., Mah W., Harvey E.J., Rosenblatt D., Seguin C. Osteonecrosis of the femoral head: genetic basis. *Int Orthop*. 2019;43(3):519–30. DOI: 10.1007/s00264-018-4172-8
- Cohen-Rosenblum A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am*. 2019;50(2):139–49. DOI: 10.1016/j.ocl.2018.10.001
- Manosroi W., Williams G.H. Genetics of human primary hypertension: focus on hormonal mechanisms. *Endocr Rev*. 2019;40(3):825–56. DOI: 10.1210/er.2018-00071
- Zhou D., Meng R., Li S., Ya J., Ding J., Shang S., et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(1):5–17. DOI: 10.1111/cns.12780