

Аваскулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, Н.О. Левина¹, Д.О. Ладыгина¹, В.В. Бабак², М.Ф. Бекетова⁴, Т.Н. Краснова⁴

¹ФГБУ «Центральная клиника больницы с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ФГАУ ВО «Московский политехнический университет»

107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая

Семёновская, 38

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 12

¹Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³Moscow Polytechnic University

107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) может проявляться широким спектром внелегочных симптомов и иметь отдаленные последствия в рамках так называемого постковидного синдрома (ПКС). Проявления ПКС демонстрируют широкий клинический спектр и включают, наряду с кардиологическими, пульмонологическими, неврологическими, желудочно-кишечными, дерматологическими, психическими симптомами, сосудистые тромбозы и аваскулярный некроз (АВН) костей.

Представлены собственные наблюдения развития АВН костей у 3 пациенток, перенесших COVID-19, с двусторонним поражением легких, у которых через 4–9 месяцев отмечено появление первых признаков АВН, характеризовавшихся прогрессирующим многоочаговым поражением костей, подтвержденным при магнитно-резонансной томографии, что сопровождалось повышением уровня С-реактивного белка.

Обсуждаются патогенетические механизмы развития АВН в рамках ПКС. Рассматривается значение консервативных и хирургических методов в лечении заболевания. Поскольку после COVID-19 возможно развитие АВН костей различной локализации, в том числе с длительным латентным периодом, требуется продолжительный мониторинг пациентов после коронавирусной инфекции. Необходимо дальнейшее изучение проблемы ПКС, включая АВН.

Ключевые слова: постковидный синдром, аваскулярный некроз, остеонекроз, лонг-ковид, COVID-19, коронавирусная болезнь 2019

Для цитирования: Бекетова ТВ, Левина НО, Ладыгина ДО, Бабак ВВ, Бекетова МФ, Краснова ТН. Аваскулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):420–426.

AVASCULAR NECROSIS AS A PART OF POST-COVID SYNDROME. CASE REPORTS

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Natalia O. Levina¹, Daria O. Ladygina¹, Valeriya V. Babak², Mariia F. Beketova⁴, Tatiana N. Krasnova⁴

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can manifest with a wide range of extrapulmonary symptoms and have long-term consequences (so-called post-covid syndrome (PCS) or “long COVID-19”). Manifestations of PCS show a wide clinical spectrum and include cardiac, pulmonary, neurological, gastrointestinal, dermatological, mental symptoms, vascular thrombosis and avascular necrosis (AVN) of the bones.

We present our own observations of the development of bone’s AVN in 3 patients who underwent COVID-19 with bilateral lung disease, in whom after 4–6 months the first signs of AVN were noted and characterized by a progressive multifocal lesion, which was accompanied by an increase of C-reactive protein concentration.

The pathogenetic mechanisms of AVN development in the framework of PCS are discussed. The importance of conservative and surgical methods in the treatment of the disease are considered. Since the development of AVN of various localizations with a long latent period is possible after COVID-19, long-term monitoring of patients is required. Further study of the problem of PCS in general and AVN in particular is required.

Key words: post-COVID syndrome, avascular necrosis, osteonecrosis, long-COVID, COVID-19, coronavirus disease 2019

For citation: Beketova TV, Levina NO, Ladygina DO, Babak VV, Beketova MF, Krasnova TN. Avascular necrosis as a part of post-COVID syndrome. Case reports. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):420–426 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-420-426

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) тяжело-го течения может проявляться широким спектром внелегочных симптомов и иметь отдаленные последствия в рамках так называемого постковидного синдрома (ПКС). До настоящего времени не разработано общепринятого определения и единой номенклатуры ПКС; тем не менее, термин широко используется в литературе. Классификация, предложенная С. Fernández-de-Las-Peñas и соавт. [1], опирается на временные рамки: до 4–5 недель после начала COVID-19 – симптомы, потенциально связанные с инфекцией (potentially infection-related symptoms);

с 5-й по 12-ю неделю – острые постковидные симптомы (acute post-COVID symptoms); с 12-й по 24-ю неделю – отдаленные постковидные симптомы (long post-COVID symptoms); более 24 недель – персистирующие постковидные симптомы (persistent post-COVID symptoms). Осенью 2021 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала определение постковидного состояния (post COVID-19 condition), включив в него симптомы, обычно возникающие спустя 3 месяца после COVID-19, длящиеся не менее 2 месяцев и не объяснимые другими причинами [2].

ПКС может быть представлен широким спектром полиорганных проявлений,

⁴Lomonosov Moscow State University 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 12

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek@rambler.ru
Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 23.05.2022
Принята 27.06.2022

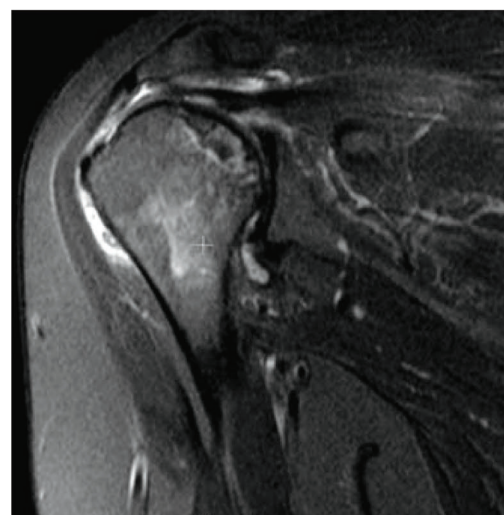
включая кардиологические (боли за грудной, тахикардия, аритмии), пульмонологические (одышка, кашель, изменения легочной паренхимы), неврологические (головная боль, anosmia), желудочно-кишечные, дерматологические, мышечно-суставные (артралгии или артрит, миалгии), психические (тревожные расстройства, бессонница, когнитивные нарушения, деменция) и др. [3–7]. В метаанализе S. Lopez-Leon и соавт. [8] патологические изменения легких по данным компьютерной томографии (КТ) сохранялись спустя 60–100 дней с начала COVID-19 в среднем в 34% случаев. У пациентов с ПКС наиболее часто выявляли усталость (58%), головную боль (44%), расстройство внимания (27%), выпадение волос (25%), одышку (24%), агевзию (23%), аносмию (21%). Симптомы, имеющие значение для ревматологии, менее распространены; так, артралгии присутствовали в 19% случаев, кожные высыпания – в 12%, поражение почек – в 1% [8]. ПКС также может проявляться синдромом Гийена – Барре [9, 10], тромбозами сосудов разного типа и калибра [11], аваскулярными некрозами (АВН) костей [12]. Описаны случаи манифестации ревматических заболеваний после перенесения коронавирусной инфекции [13–15].

Представляем собственное наблюдение трех случаев АВН костей, возникших после COVID-19; основные данные суммированы в таблице 1.

Наблюдение 1

Пациентка 65 лет с остеоартрозом в апреле 2021 г перенесла коронавирусную инфекцию, характеризовавшуюся тяжелой двусторонней вирусной пневмонией с поражением 95–100% легочной паренхимы по данным КТ. Лечение включало метипред 24 мг в сутки с последующей отменой, тоцилизумаб 400 мг, олоклизумаб 128 мг, циклофосфан 200 мг, антикоагулянты. Через 4 месяца пациентка отменила боль и припухлость в левом голеностопном суставе. Еще через два месяца, в октябре 2021 г., при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена картина обширных зон инфаркта костного мозга в метадиафизах бедренной и большеберцовой костей. Спустя месяц присоединились боли в правом плечевом суставе и тазобедренных суставах. По месту жительства назначали лечение вазaproстаном, антикоагулянтами (ривароксабан, затем апиксабан), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), остеогеноном, препаратами витамина D и кальция. В связи с выявлением гиперпродукции ревматоидного фактора (110 МЕ/мл) предполагали ревматоидный артрит; назначался сульфасалазин, который был отменен в связи с развитием нежелательной реакции в виде кожных высыпаний. Спустя 8 месяцев после COVID-19 по данным МРТ выявлены множественные изменения в костях, включая

картину АВН головок бедренных костей 3–4-й стадии по Ficat – Arlet [16], АВН головки плечевой кости 4-й стадии (рис. 1а), инфаркта костного мозга левой бедренной и большеберцовой костей (рис. 1б), остеоита плечевой кости, начальной стадии АВН полулунной кости правой кисти. Уровень С-реактивного белка (СРБ) – 27,4 мг/л. По данным иммунологического обследования исключены ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системные васкулиты, антифосфолипидный синдром. Диагностирован ПКС. Назначена ибандроновая кислота, продолжено лечение апиксабаном 10 мг в сутки, препаратами витамина D и кальция. Планируется эндопротезирование правого тазобедренного сустава, левого коленного сустава.



а

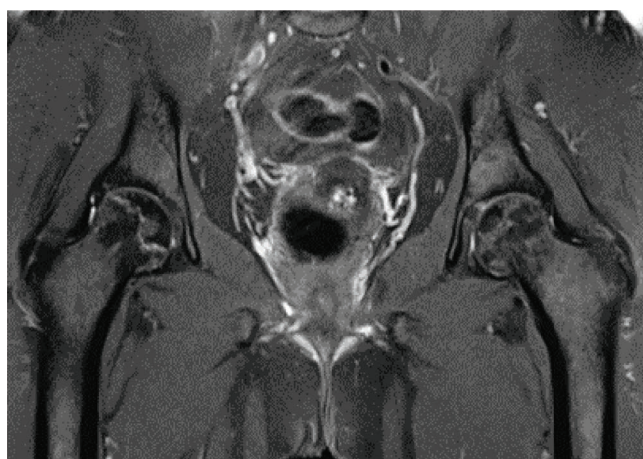


б

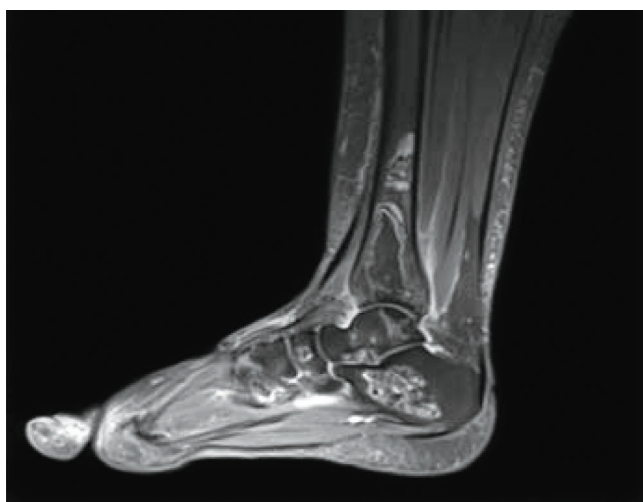
Рис. 1. МРТ-картина аваскулярного некроза головки правой плечевой кости 4-й стадии (а), левой бедренной и большеберцовой костей (б) у пациентки 65 лет с остеоартрозом через 8 месяцев после COVID-19

Наблюдение 2

Пациентка 49 лет с саркоидозом легких в стадии безмедикаментозной ремиссии в октябре 2020 г. перенесла COVID-19 с тяжелым двусторонним поражением 90% паренхимы легких по данным КТ. Проводили терапию глюкокортикоидами (ГК) парентерально, левимиабом, антикоагулянтами. Спустя 9 месяцев, в июле 2021 г появились боли и отек в области правого голеностопного сустава, что связывала с переохлаждением. При КТ голеностопного сустава изменений не выявлено; по месту жительства назначали физиотерапевтическое лечение, НПВП — без эффекта. При повторном обследовании через месяц по данным МРТ выявлены множественные участки поражения костей нижних конечностей, включая АВН 2-й стадии головок бедренных костей (рис. 2а), участки инфарктов костного мозга в дистальной трети большеберцовой кости (размерами 56,5×19×27 и 12×30×15 мм), в таранной кости (17×24×16,5 мм), в пяточной кости (45×23×24 мм), в ладьевидной кости (9×9,5×14 мм), в медиальной клиновидной кости (7×3×2 мм); зоны отека костного мозга в большеберцовой и таранной костях (рис. 2б); отмечен выпот в полости голеностопного сустава и межплюсневых суставов,



а



б

Рис. 2. МРТ-картина аваскулярного некроза головок бедренных костей 2-й стадии (а), большеберцовой, таранной, пяточной, ладьевидной и медиальной клиновидной костей правой нижней конечности (б) у пациентки 49 лет с ремиссией саркоидоза через 10 месяцев после COVID-19

тендовагинит длинного сгибателя большого пальца. Уровень СРБ — 26,7 мг/л. При КТ данных, свидетельствующих о наличии активного саркоидоза легких, не выявлено; при ультразвуковом исследовании слюнных желез патологические изменения не отмечались. Диагностирован ПКС. Назначены золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция.

Наблюдение 3

Пациентка 64 лет, страдающая постменопаузальным остеопорозом и остеоартрозом, в январе 2021 г. перенесла COVID-19 с двусторонним поражением 10–15% паренхимы легких по данным КТ. Получала противовирусные препараты (фавипиравир), ГК (дексаметазон внутривенно), антибиотики (амоксциллин с клавулановой кислотой). Через 6 месяцев, в июле 2021 г., появились боли в области тазобедренных суставов с обеих сторон и в левом коленном суставе. При МРТ выявлена картина АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии. По месту жительства внутрисуставно вводили ГК (бетаметазон), гиалуроновую кислоту — без положительного эффекта. Через год после COVID-19 при обследовании отмечалось повышение лабораторных показателей воспалительной активности (СРБ — 29 мг/л; интерлейкин 6 — 20,6 пг/мл). По данным МРТ выявлена картина АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии, двустороннего коксартроза с выпотом в полости тазобедренных суставов (рис. 3). При МРТ коленных суставов выявлены зоны инфарктных изменений костного мозга в проксимальных отделах левой большеберцовой кости, двусторонние признаки гонартроза 2-й степени, пателло-фemorального артроза 2-й степени, дегенеративные изменения медиальных менисков в области тела и заднего рога. Диагностирован ПКС. Назначены золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция.

Таким образом, в трех представленных случаях у пациенток с саркоидозом, остеопорозом и/или остеоартрозом через 4–9 месяцев после COVID-19 при двустороннем поражении легких, в двух случаях тяжелого течения (4-я степень тяжести по КТ) отмечено появление первых признаков АВН костей, который носил многоочаговый характер, во всех случаях включал поражение головок бедренных костей, сопровождался повышением лабораторных



Рис. 3. МРТ-картина аваскулярного некроза головок бедренных костей у пациентки 64 лет с остеопорозом и остеоартрозом через 12 месяцев после COVID-19

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с аваскулярным некрозом в рамках постковидного синдрома по данным собственного наблюдения

№ п/п	Пол, возраст	Основной диагноз	Проявления COVID-19. Лечение COVID-19	Проявления АВН по данным МРТ. Уровень СРБ	Лечение АВН
1	Ж., 65 лет	Остеоартроз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (4-я степень тяжести по КТ; 95–100% поражения легких). Метипред – 24 мг/сут.; тоцилизумаб – 400 мг; олокизумаб – 128 мг; циклофосфан – 200 мг; антикоагулянты.	АВН головок бедренных костей, инфаркт костного мозга левой бедренной и большеберцовой костей. АВН головки плечевой кости 4-й степени; остеит плечевой кости; начальная стадия АВН полулунной кости правой кисти. СРБ – 27,4 мг/л.	Ибандроновая кислота, аликсабан, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты
2	Ж., 49 лет	Саркоидоз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (4-я степень тяжести по КТ; 90% поражения легких). Глюкокортикоиды, левелимаб, антикоагулянты.	АВН головок бедренных костей 2-й степени; двусторонние многочисленные участки инфарктов костного мозга: в дистальной трети большеберцовой кости, таранной, пяточной, ладьевидной и медиальной клиновидной кости; односторонний инфаркт малоберцовой кости. СРБ – 26,7 мг/л.	Золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты
3	Ж., 64 года	Остеопороз, остеоартроз	Лихорадка, двусторонняя пневмония (1-я степень тяжести по КТ; 10–15% поражения легких). Дексаметазон, амоксициллин с клавулановой кислотой.	АВН головки правой бедренной кости 2-й стадии и головки левой бедренной кости 3-й стадии; зоны инфарктных изменений костного мозга в проксимальных отделах левой большеберцовой кости. СРБ – 29 мг/л	Золедроновая кислота, препараты витамина D и кальция, антикоагулянты

Примечание: АВН – аваскулярный некроз; МРТ – магнитно-резонансная томография; СРБ – С-реактивный белок; КТ – компьютерная томография

показателей воспалительной активности (через 8–12 месяцев уровень СРБ составил 26,7–29 мг/л). Начальными проявлениями АВН были артралгии, которые относятся к нередким симптомам ПКС (39%) [17]. Таким образом, можно предполагать, что артралгии могут быть предвестником развития АВН, что заставляет внимательно относиться к состоянию пациентов, перенесших COVID-19.

В литературе имеются описания случаев развития АВН после COVID-19. Так, S. Agarwala и соавт. наблюдали 3 мужчин 36–39 лет с АВН головок бедренных костей 2-й стадии, диагностированным спустя 45–67 дней после COVID-19, лечение которого включало ГК (суммарная доза преднизолона варьировала от 400 до 1250 мг и в среднем составляла 758 мг) [12]. F. Alkindi и соавт. описали развитие АВН головок бедренных костей и инфаркта костного мозга в дистальном отделе правой бедренной кости и проксимальных частях обеих большеберцовых костей у пациента 29 лет спустя 6 месяцев после COVID-19, в острый период которого назначались метипред (40 мг в сутки), тоцилизумаб и гидроксихлорохин [18]. В соответствии с метаанализом, проведенным W. Li и соавт. [19], частота АВН у пациентов с COVID-19, получавших лечение высокими дозами ГК, составила 40%. Интересно, что у больных системной красной волчанкой с доказанным влиянием ГК на развитие АВН частота последнего по данным когортных исследований, как правило, была ниже и варьировала в пределах 10–15% [20].

Во всех представленных нами случаях пациентам назначались ГК в острую фазу коронавирусной инфекции; у одной больной ранее был диагностирован остеопороз. Среди причин отдаленных последствий COVID-19, таких как АВН, активно обсуждается значение ГК, назначаемых при тяжелых формах коронавирусной инфекции [21]. Известно, что риск стероидного АВН возрастает при использовании высоких доз и при длительном применении ГК [22]. В среднем АВН диагностируют спустя 6–12 месяцев после назначения ГК [23]. Существенное повышение частоты

АВН связывают с дозой преднизолона более 20 мг в сутки; при этом каждое последующее увеличение дозы на 10 мг ассоциируется с повышением риска АВН на 3,6% [24]. Предложено классифицировать пациентов на группы риска АВН в соответствии с кумулятивной дозой метипреда (или его эквивалента): при дозе более 2000 мг определяется высокий риск; менее 2000 мг – средний риск; у пациентов, не принимавших ГК – низкий риск АВН [19]. Помимо лечения ГК, следует учитывать показатели костной плотности до COVID-19 [25] и дефицит витамина D [26], поскольку эти факторы могут повлиять на риск АВН.

Вместе с тем высокие дозы ГК можно рассматривать как маркер тяжелого течения COVID-19. У пациентов со средней и тяжелой формами COVID-19, которым наиболее часто назначаются ГК, отмечена очень высокая частота развития ПКС (92,3 и 92,9% соответственно) [27]. В представленных нами наблюдениях у 2 из 3 пациентов COVID-19 протекал тяжело (4-я степень тяжести по КТ). Наряду с ГК в развитии АВН в рамках ПКС следует обсуждать иммуновоспалительные механизмы COVID-19, включая имунотромбоз [28–30]. Так, в небольшом исследовании O.D. Awosanya и соавт. на модели мышей K18-hACE2 было показано, что у выживших после заражения SARS-CoV-2 наблюдалось снижение объемной доли дистальной части бедренной кости на 25% [31]. Патогенетические механизмы коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, составляют сложную взаимосвязанную систему. Они включают активацию и повреждение эндотелия, синдром гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активацию системы комплемента [28], участие нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержание которых в сыворотке пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [32] и развитием тромботических нарушений [33]. Вероятно, эти механизмы способны приводить к развитию АВН в отдаленном периоде COVID-19. Следует отметить, что ангиотензин-превращающий

фермент 2, являющийся рецептором и точкой входа в клетку SARS-CoV-2, экспрессируется в кортикальных и трабекулярных костях, что может способствовать непосредственному повреждению костной ткани за счет механизмов активации вируса [34].

Задачи лечения АВН включают уменьшение боли, торможение прогрессирования заболевания, предотвращение деформации и восстановление функции суставов. Для лечения могут использоваться консервативные и хирургические методы. Следует отметить, что стандарты ведения пациентов с АВН в рамках ПКС не разработаны. Назначение илопроста и нифедипина не влияет на течение заболевания [35]. Обсуждают возможную пользу назначения антикоагулянтов, гиполипидемических препаратов [36], леводопы, способствующей подавлению апоптоза остецитов и усилению репарации в зоне некроза [37].

Основу консервативной терапии в настоящее время составляют бисфосфонаты, для которых доказана эффективность с уменьшением потребности в эндопротезировании у пациентов с АВН головки бедренной кости [19, 35]. Так, по данным анализа результатов лечения 744 пациентов с АВН головки бедренной кости, проведенного S. Orth и соавт. [35], комбинированная терапия бисфосфонатами (алендронат внутрь 70 мг в неделю в сочетании с золедроновой кислотой внутривенно 5 мг ежегодно) продемонстрировала более быстрое уменьшение боли и функциональных нарушений в сравнении с монотерапией алендронатом. Отмечен эффект комбинированной терапии при других локализациях АВН, отличных от головки бедренной кости [38]. Более выраженный ответ на бисфосфонаты наблюдается при назначении их на ранней стадии АВН (1-й и 2-й стадии по Ficat – Arlet) [12]. Вместе с тем и у пациентов с 3-й стадией АВН комбинированная терапия бисфосфонатами дает положительный эффект в 68% случаев [35].

В последние годы обсуждается возможность успешного использования у пациентов с АВН комбинированного человеческого паратиреоидного гормона терипаратида [39, 40], способствующего образованию трабекулярной и кортикальной костной ткани преимущественно за счет стимуляции активности остеобластов. Так, в ретроспективном исследовании у 32 пациентов с АВН головки бедренной кости сравнивалась эффективность алендроната в дозе 35 мг в неделю и терипаратида 20 мкг в сутки [39]. В группе терипаратида величина коллапса субхондрального участка головки бедренной кости была статистически значимо меньше, чем у больных, получавших алендронат (0,67 и 1,24 мм соответственно; $p=0,049$). В другом небольшом исследовании, включившем три случая АВН коленного сустава [40], применение терипаратида на протяжении 6–12 месяцев способствовало значительному уменьшению боли через 1 месяц после начала лечения и уменьшению зоны некроза по данным МРТ, что во всех случаях позволило избежать хирургического вмешательства.

Данные о значении гипербарической оксигенации противоречивы [35, 41, 42] и в большинстве случаев сомнительны. Имеются сообщения об эффективном применении ударно-волновой терапии [43], обсуждаются аргументы использования терапии импульсным электромагнитным полем [44].

При неэффективности консервативной терапии и выраженном болевом синдроме на поздней стадии АВН рекомендуют хирургические методы лечения, при выборе которых учитываются стадия заболевания,



Рис. 4. Алгоритм скрининга для выявления аваскулярного некроза у пациентов, перенесших COVID-19, предложенный W. Li и соавт. [19]

наличие импрессионного перелома, возраст пациента [45]. На ранней стадии АВН головки бедренной кости выполняют туннелизацию (декомпрессию) пораженного участка, в том числе с введением обогащенной тромбоцитами плазмы, костного мозга, что дает возможность отсрочить эндопротезирование сустава на 5–10 лет. На 3–4-й стадиях АВН эффективность туннелизации очага остеонекроза существенно снижается. На поздней стадии после коллапса субхондральной кости и при наличии болей рекомендовано выполнение эндопротезирования [45, 46], прежде всего тазобедренного, коленного, плечевого суставов. При множественном поражении костей проведение хирургического лечения и послеоперационной реабилитации может быть сложной задачей.

Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, возможно развитие АВН костей различной локализации, в том числе с множественным поражением. Поскольку латентный период может достигать 24 месяцев, требуется длительный мониторинг пациентов, наиболее тщательный у тех, кто перенес COVID-19 тяжелого течения с назначением высоких доз ГК (рис. 4) [19]. Для диагностики ранней стадии АВН более чувствительными методами являются МРТ и сцинтиграфия костей, в отличие от рентгенографии. При кумулятивной дозе метипреда более 2000 мг предложено проводить плановое обследование пациентов каждые 2–6 месяцев после COVID-19, при дозе менее 2000 мг – через 3, 12 и 24 месяца. Пациенты, не получавшие ГК для лечения COVID-19, в случае появления у них артралгий должны быть обследованы для исключения АВН. Несомненно, необходимо дальнейшее изучение проблемы ПКС, включая АВН.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (Accessed 6th October 2021).
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al.; COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: The persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Sq [Preprint]*. 2021 Mar 1;rs.3.rs-266574. doi: 10.21203/rs.3.rs-266574/v1
- Beketova T, Kulikov A, Babak V, Suprun M, Beketova M. Long-term consequences of COVID-19 among patients with rheumatic diseases. *Chest*. 2021;160(4):A583. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.561
- Kaeley N, Kabi A, Pillai A, Shankar T, Ameena MSS. Post-COVID-19 Guillain – Barré syndrome: A case report with literature review. *Cureus*. 2022;14(1):e21246. doi: 10.7759/cureus.21246
- Fan BE, Umapathi T, Chua K, Chia YW, Wong SW, Tan GWL, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):971-977. doi: 10.1007/s11239-020-02332-z
- Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
- Bressler MY, Pathak N, Cervellione K, Bagheri F, Epstein E, Mir A, Tamez R. New onset granulomatosis with polyangiitis associated with COVID-19. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:8877292. doi: 10.1155/2021/8877292
- Kawashima S, Kishimoto M, Hibino T, Lee H, Sato Y, Komagata Y, et al. MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis following COVID-19 infection. *Intern Med*. 2022;61(4):567-570. doi: 10.2169/internalmedicine.8615-21
- Lechien JR, Hervochon R, Hans S. Post-COVID-19 Kawasaki-like syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2021 Mar 26;1455613211006011. doi: 10.1177/01455613211006011
- Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67(1):3-9. doi: 10.1302/0301-620X.67B1.3155745
- Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: Rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):289-296. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x
- Alkindi F, Nokhatha SA, Alseieri K, Alnaqbi KA. Reactive hip arthritis and avascular necrosis after severe COVID-19 infection: A case report and comprehensive review of literature. *EMJ*. 2022;7(1):48-55. doi: 10.33590/emj/21-00261
- Li W, Huang Z, Tan B, Chen G, Li X, Xiong K, et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Orthop Translat*. 2021;31:1-9. doi: 10.1016/j.jot.2021.09.005
- Hussein S, Suitner M, Béland-Bonenfant S, Baril-Dionne A, Vandermeer B, Santesso N, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1462-1476. doi: 10.3899/jrheum.170837
- Chan KL, Mok CC. Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis: Diagnosis and management. *Open Orthop J*. 2012;6:449-457. doi: 10.2174/1874325001206010449
- Drescher W, Schlieper G, Floege J, Eitner F. Steroid-related osteonecrosis – an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2728-2731. doi: 10.1093/ndt/gfr212
- Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124.
- Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-dose corticosteroid use and risk of hip osteonecrosis: Meta-analysis and systematic literature review. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036
- Gangji V, Soyfoo MS, Heuschling A, Afzali V, Moreno-Reyes R, Rasschaert J, et al. Non traumatic osteonecrosis of the femoral head is associated with low bone mass. *Bone*. 2018;107:88-92. doi: 10.1016/j.bone.2017.11.005
- Inoue S, Igarashi M, Karube S, Oda H. Vitamin D3 metabolism in idiopathic osteonecrosis of femoral head. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1987;61(6):659-666.
- LaVerne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):677. doi: 10.1186/s12879-021-06359-2
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58 (4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
- Lo MW, Kemper C, Woodruff TM. COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488-1495. doi: 10.4049/jimmunol.2000644
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Awosanya OD, Dalloul CE, Blosser RJ, Dadwal UC, Carozza M, Boschen K, et al. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*. 2022;154:116227. doi: 10.1016/j.bone.2021.116227
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
- Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv*. 2020.04.30.20086736. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
- Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife*. 2020;9:e61390. doi: 10.7554/eLife.61390
- D Orth SA, Vijayvargiya M. A paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: A 20-year study. *JB JS Open Access*. 2021;6(4):e21.00042. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
- Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment

- of COVID-19-experience and lessons from the SARS epidemic. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:983-995. doi: 10.2147/DDDT.S298691
37. Xi H, Tao W, Jian Z, Sun X, Gong X, Huang L, et al. Levodopa attenuates cellular apoptosis in steroid-associated necrosis of the femoral head. *Exp Ther Med.* 2017;13(1):69-74. doi: 10.3892/etm.2016.3964
 38. Agarwala S, Vijayvargiya M. Bisphosphonate combination therapy for non-femoral avascular necrosis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):112. doi: 10.1186/s13018-019-1152-7
 39. Arai R, Takahashi D, Inoue M, Irie T, Asano T, Konno T, et al. Efficacy of teriparatide in the treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: A retrospective comparative study with alendronate. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):24. doi: 10.1186/s12891-016-1379-y
 40. Horikawa A, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y, Kodama H, et al. Treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by daily teriparatide: A report of 3 cases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e18989. doi: 10.1097/MD.00000000000018989
 41. Koren L, Ginesin E, Melamed Y, Norman D, Levin D, Peled E. Hyperbaric oxygen for stage I and II femoral head osteonecrosis. *Orthopedics.* 2015;38(3):e200-e205. doi: 10.3928/01477447-20150305-57
 42. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res.* 2005;6(1):5. doi: 10.1186/1465-9921-6-5
 43. Ludwig J, Lauber S, Lauber HJ, Dreisilker U, Raedel R, Hotzinger H. High-energy shock wave treatment of femoral head necrosis in adults. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(387):119-126. doi: 10.1097/00003086-200106000-00016
 44. Ding S, Peng H, Fang HS, Zhou JL, Wang Z. Pulsed electromagnetic fields stimulation prevents steroid-induced osteonecrosis in rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:215. doi: 10.1186/1471-2474-12-215
 45. Торгашин АН, Родионова СС, Шумский АА, Макаров МА, Торгашина АВ, Ахтямов ИФ, и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):637-645. [Torgashin AN, Rodionova SS, Shumsky AA, Makarov MA, Torgashina AV, Akhtyamov IF, et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):637-645 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645
 46. Sodhi N, Acuna A, Etcheson J, Mohamed N, Davila I, Ehiorobo JO, et al. Management of osteonecrosis of the femoral head. *Bone Joint J.* 2020;102-B(7_Suppl_B):122-128. doi: 10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1611.R1

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Левина Н.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4546-9817>

Ладыгина Д.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Бекетова М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5562-0969>

Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>