

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ГБУЗ г. Москвы

«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» 129090, Российская Федерация, Москва, Большая Серпуховская пл., 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine 129090, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Serpuhovskaya square, 3

Контакты: Бялик Валерий Евгеньевич, DoctorBjalik@yandex.ru
Contacts: Valerii Bialik, DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 23.08.2022

Принята 01.11.2022

Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2

В.Е. Бялик¹, А.Е. Каратеев¹, Е.И. Бялик^{1,2}, М.А. Макаров¹, С.А. Макаров¹, А.А. Роскидайло¹, В.А. Нестеренко¹, А.М. Лиля^{1,2}, М.А. Малыгина³

Пандемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 — ведущая медицинская проблема, находящаяся в центре внимания представителей всех медицинских специальностей. Помимо борьбы с самой инфекцией COVID-19, все более актуальной становится задача профилактики и лечения широкого спектра осложнений, возникающих после перенесенного заболевания. Одним из этих осложнений является аваскулярный некроз (АН) костной ткани — тяжелая патология, приводящая к серьезным страданиям, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. За период с 2020 по 2022 г. в мировой литературе появилось 9 обзоров, посвященных патогенезу, клиническим особенностям и возможностям терапии данного осложнения. В этот же период были опубликованы 5 статей с описанием клинических наблюдений АН после перенесенного COVID-19.

Целью настоящей работы являются демонстрация собственных клинических наблюдений, а также обзор имеющихся литературных данных по проблеме АН после перенесенной инфекции COVID-19.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что АН после перенесенного COVID-19 наиболее часто развивается в головке бедренной кости (>50% случаев), возникает независимо от тяжести COVID-19 и кумулятивной дозы глюкокортикоидов, использованных в остром периоде болезни. Представляется целесообразным выполнять всем пациентам, переболевшим COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах, магнитно-резонансную томографию тазобедренных суставов не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после реконвалесценции.

Ключевые слова: аваскулярный некроз, COVID-19, вторичный остеоартрит, тазобедренный сустав, плечевой сустав, глюкокортикоиды

Для цитирования: Бялик ВЕ, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ, Макаров МА, Макаров СА, Роскидайло АА, Нестеренко ВА, Лиля АМ, Малыгина МА. Аваскулярный некроз эпифизов костей у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):535–545.

AVASCULAR NECROSIS OF THE EPIPHYSES OF BONES IN PATIENTS WHO HAVE HAD SARS-COV-2 INFECTION: CLINICAL OBSERVATIONS AND A NARRATIVE REVIEW OF LITERATURE DATA

Valerii E. Bialik¹, Andrey E. Karateev¹, Evgeny I. Bialik^{1,2}, Maxim A. Makarov¹, Sergey A. Makarov¹, Anastasiia A. Roskidailo¹, Vadim A. Nesterenko¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Marina A. Malygina³

The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic is a leading medical problem that is in the focus of attention of representatives of all medical specialties. In addition to fighting the COVID-19 infection itself, the task of preventing and treating a wide range of complications arising after the disease is becoming increasingly urgent. One of these complications is avascular necrosis (AN) of bone tissue — a severe pathology that leads to serious suffering, a decrease in the quality of life and disability of patients. For the period from 2020 to 2022 there are 9 reviews in the world literature devoted to the pathogenesis, clinical features and treatment possibilities of this complication. During the same period, 5 articles were published describing clinical observations of AN after suffering COVID-19.

The purpose of this work is to demonstrate our own clinical observations, as well as to review the available literature data on the problem of AN after COVID-19 infection. Based on the analysis, it can be concluded that AN after SARS-CoV-2 infection most often develops in the femoral head (>50% of cases), occurs regardless of the severity of the disease and the cumulative dose of glucocorticoids used in the acute period of the disease. It seems advisable to perform an MRI of the hip joints at least once every 3 months for all patients who have had COVID-19 in severe and moderate form during the first year after convalescence.

Key words: avascular necrosis, COVID-19, secondary osteoarthritis, hip joint, shoulder joint, glucocorticoids

For citation: Bialik VE, Karateev AE, Bialik EI, Makarov MA, Makarov SA, Roskidailo AA, Nesterenko VA, Lila AM, Malygina MA. Avascular necrosis of the epiphyses of bones in patients who have had SARS-CoV-2 infection: Clinical observations and a narrative review of literature data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):535–545 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-535-545

Актуальность

Аваскулярный некроз (АН) — ишемическое повреждение участка костной ткани в результате нарушения локального кровоснабжения [1]. Исходом АН обычно становится тяжелый вторичный остеоартрит, который сопровождается прогрессирующим нарушением функции пораженного сустава. АН очень часто вызывает интенсивную боль и стойкую

потерю трудоспособности. Это определяет серьезную медицинскую и социальную значимость АН, поскольку большинство пациентов с данной патологией являются лицами трудоспособного возраста (20–50 лет) [2].

Имеется ряд эпидемиологических исследований, в которых оценивалась частота АН — как отдельно взятых локализаций, так и всех случаев суммарно. Так, в США

число случаев АН головки бедренной кости (ГБК) варьирует от 20 000 до 30 000 в год, при этом 5–12% пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование (ТЭ) тазобедренного сустава (ТБС), имеют диагноз АН ГБК [3, 4]. По результатам популяционного исследования, выполненного в Швеции, заболеваемость АН (любая локализация) составляла 4,7 на 10 000 человеко-лет (3,5 на 10 000 — среди мужчин, 5,7 на 10 000 — среди женщин) [5]. В Великобритании (с 1989 по 2003 г.) частота выявления АН (любая локализация) составляла от 1,4 до 3 на 100 000 населения [1], в Дании (с 1995 по 2012 г.) — от 3,3 до 5,9 на 100 000 населения [6]. При этом в Голландии распространенность АН (любая локализация) оценивается гораздо ниже: <1 случая на 100 000 населения в год [7]. В популяционном исследовании, выполненном в Китае, распространенность АН ГБК составила 0,7% [8]. В Корее, по последним данным, она составляет 37,9 на 100 000 населения [9]. В нашей стране, по всей видимости, было проведено лишь одно клинко-эпидемиологическое исследование АН. Так, в г. Уфа АН ГБК выявлен с частотой 166 случаев на 100 000 населения [10].

По результатам Шведского популяционного исследования установлено, что АН наиболее часто поражает ГБК (46,2%), суставные поверхности коленного сустава (16,4%), кости стопы и суставные поверхности голеностопного сустава (7,4%), головку плечевой кости (4,5%), кости запястья и кисти (1,6%), локтевой сустав и кости предплечья (0,2%). Множественные локализации АН отмечались в 0,3% случаев, и еще в 23,4% случаев локализация АН не была указана [5].

К факторам риска развития АН относят: прием глюкокортикоидов (ГК); алкоголизм; курение; прием препаратов цитостатического ряда; воздействие радиоактивного излучения; серповидно-клеточную анемию; системную красную волчанку; болезнь Гоше. Также известны и другие заболевания и состояния, ассоциированные с развитием АН: антифосфолипидный синдром; системные васкулиты; ревматоидный артрит; системная склеродермия; синдром Шегрена; болезнь Крона; сахарный диабет; воспалительные заболевания кишечника; хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа; гиперурикемия/подагра; ВИЧ-инфекция; гиперлипидемия; состояние после трансплантации органов; нарушения коагуляции (дефицит антипротромбина III, дефицит протеина S, мутация в гене фактора V Лейдена, усиление активности активатора плазминогена); беременность. Несмотря на все перечисленные факторы, до 20% АН остаются с невыясненной этиологией [1, 2, 5, 6, 9, 10–16].

Наиболее часто непосредственной причиной АН становятся механическое повреждение сосудов при травме, эмболия (жиром, пузырьками азота), тромбоз, сужение просвета вследствие утолщения или внешнего сдавления стенки (васкулиты, болезнь Гоше) [16].

Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на мировую общественность, экономику и здравоохранение. По данным на август 2022 г., в мире более 600 млн человек перенесли COVID-19, при этом погибло более 6,5 млн человек. В нашей стране COVID-19 перенесли более 20 млн, умерло — более 385 тыс. человек. У части больных после острого периода инфекции сохраняются симптомы так называемого постковидного синдрома («long COVID» в англоязычной литературе) [17–19]. Последний может проявляться усталостью, слабостью, головной болью, головокружением, аносмией, агевзией, дезориентацией, тревожностью,

депрессией, развитием инсульта [17, 20], поражением сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии, нарушения ритма сердца, боль в груди, кардиомиопатия, фиброз миокарда) [17, 21, 22], дыхательной системы (одышка, фиброз легких) [17, 23], надпочечниковой недостаточностью [24], развитием хронической болезни почек [25, 26], а также мышечными и суставными болями (их частота достигает 60%) [17, 19, 27].

В мировой литературе появились публикации о развитии АН у лиц, перенесших COVID-19 [28–32]. Эта патология может быть как следствием поражения сосудов (тромбозы и васкулит), так и осложнением терапии ГК при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания. Предрасполагающими к развитию АН факторами, связанными с воздействием вируса на организм человека, являются: системное воспаление; повышение уровня цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-17, фактор некроза опухоли (ФНО) α , CXCL-10; повреждение эндотелия в результате цитопатического действия вируса и гипоксии; активация тромбоцитов и тучных клеток; гиперкоагуляция и воспалительная инфильтрация стенок сосудов [33, 34]. Известно, что развитие COVID-19 может осложняться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, артериальными и венозными тромбозами сосудов различного калибра [34–36].

ГК являются важным компонентом лечения коронавирусной инфекции, протекающей в тяжелой и среднетяжелой формах. Они необходимы для подавления «цитокинового шторма», являющегося одним из грозных осложнений инфекции SARS-CoV-2. Применение ГК при COVID-19 позволяет предотвратить острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), снижает необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и количество летальных исходов, а также сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре [37, 38]. Обратной стороной применения ГК становится риск развития различных нежелательных реакций, в т. ч. АН. Известно, что ГК подавляют формирование костного матрикса, усиливают костную резорбцию, повышают артериальное давление, вызывают гиперлипидемию, которая способствует жировой эмболии мелких сосудов, питающих костную ткань и др. [37, 38].

К настоящему времени выделены факторы риска развития АН после COVID-19. К ним относятся: высокие кумулятивные дозы ГК (>5 г в эквиваленте метилпреднизолона); прием ГК >10 дней; тяжелая пневмония; ОРДС; госпитализация в отделение интенсивной терапии; ИВЛ; повышение в сыворотке крови уровня следующих маркеров: ИЛ-6 ≥ 40 пг/мл, ферритина ≥ 300 нг/мл, триглицеридов ≥ 300 мг/л, Д-димера ≥ 1000 нг/мл [39]. Следовательно, тяжелое и среднетяжелое течение COVID-19 — факторы риска развития АН, и все больные, перенесшие заболевание в данной форме, должны быть информированы о необходимости выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) при появлении боли в каком-либо суставе в период до 12 месяцев после выписки из стационара для своевременной диагностики АН.

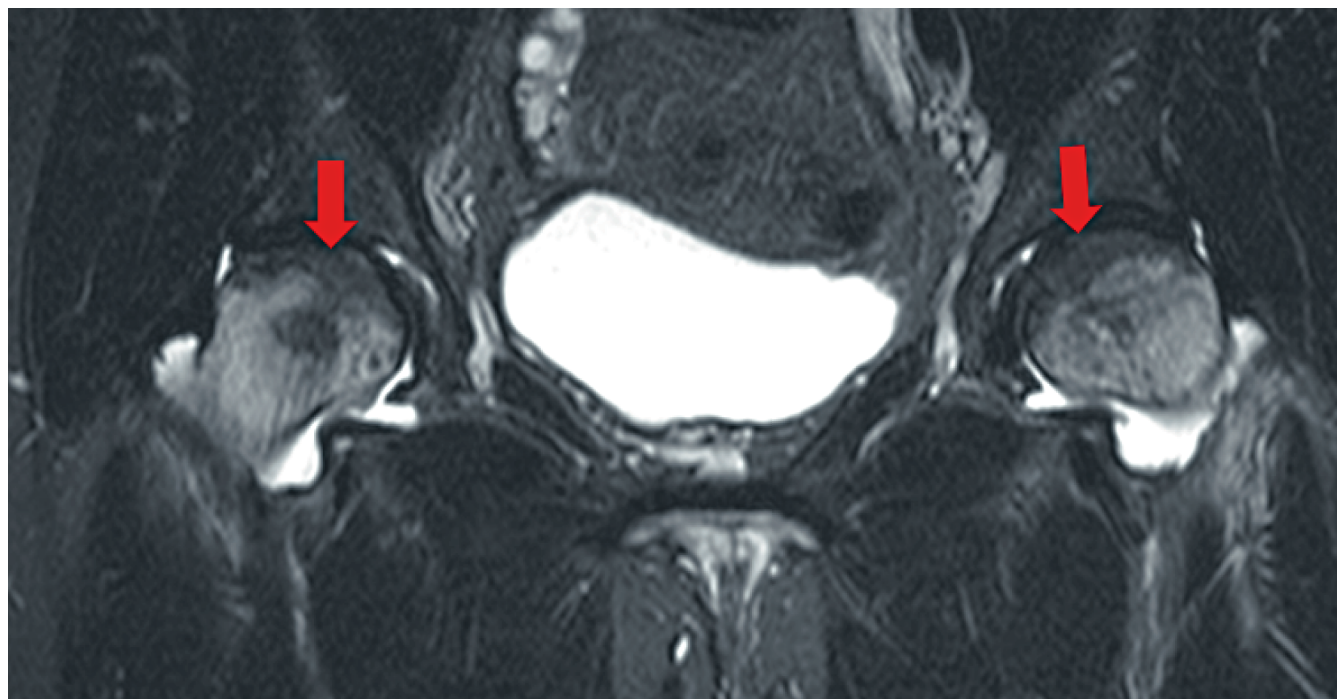
Ниже мы представляем три наблюдения АН после перенесенного COVID-19 у пациентов, поступивших для обследования и лечения в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От пациентов получены информированные согласия на представление данных в научных и педагогических целях.

Клиническое наблюдение 1.

Мультифокальный аваскулярный некроз

Пациентка У., 30 лет, не страдавшая ревматическими заболеваниями и не имевшая тромбозов и иных факторов риска АН, в феврале 2021 г. перенесла COVID-19 в среднетяжелой форме, который проявлялся лихорадкой (39 °С в течение 4 дней, далее — до 37,5 °С в течение 14 дней), головокружением, слабостью, низкой сатурацией (91%). При компьютерной томографии была выявлена пневмония с поражением до 38% легких. В стационаре

проводилась терапия антибиотиками (левофлоксацин, цефтриаксон), ГК (30 мг/сут. в эквиваленте преднизолона в течение 3 недель; кумулятивная доза ГК — 630 мг), противовирусными препаратами, антикоагулянтами (низкомолекулярный гепарин в период госпитализации, затем ривароксабан 15 мг/сут. в течение 3 мес.). Выписана из стационара после прекращения лихорадки, нормализации сатурации и получения отрицательного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2. В октябре 2021 г. (через 8 месяцев после перенесенного COVID-19) появились боли в обоих ТБС. Принимала нестероидные



а

б



в



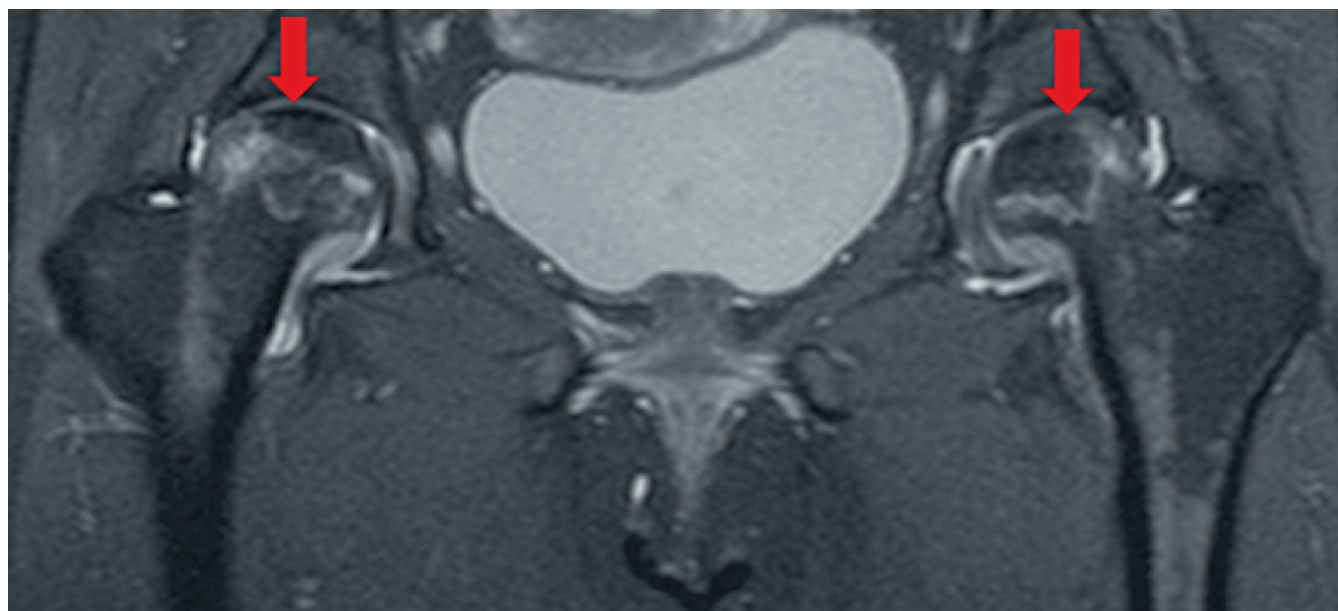
г

Рис. 1. Пациентка У., аваскулярный некроз головок бедренных костей (а — левой; б — правой), правой плечевой кости (в) и левой таранной кости (г)

противовоспалительные препараты (НПВП) с незначительным эффектом. В середине декабря 2021 г. отметила появление боли в левом голеностопном (ГСС) и правом плечевом (ПС) суставах. При обследовании: боли и ограничение движений в обоих ТБС; выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 100 мм) – 75 мм справа и 60 мм слева. Функция ТБС оценена с помощью опросника Harris Hip Score (HHS) и была неудовлетворительной – 34 балла справа, 38 баллов слева. Интенсивность боли в левом ГСС составила 50 мм; нарушение функции, оцененное по шкале AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society), – 61 балл. Интенсивность боли в правом ПС составила 40 мм, оценка функции по шкале ASES (Shoulder Assessment Form American Shoulder and Elbow Surgeons) – 53 балла. Для определения стадии АН использовали

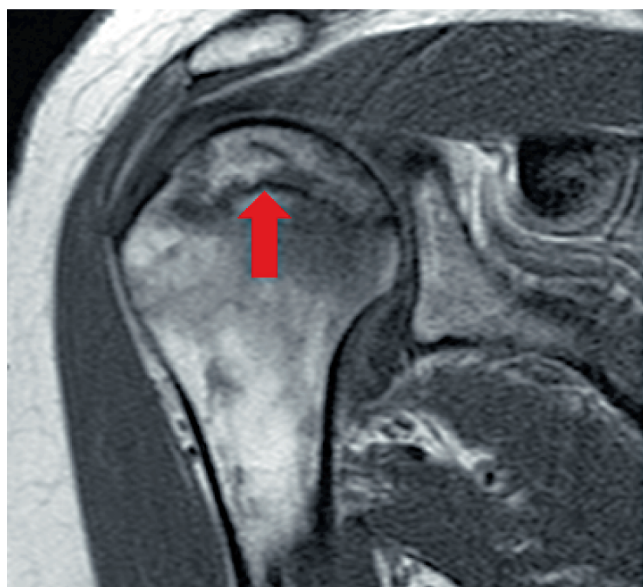
универсальную классификацию Ficat – Arlet. При МРТ пораженных суставов выявлен АН ГБК (3-я стадия слева, 2-я стадия справа), АН головки правой плечевой кости и левой таранной кости 3-й стадии по Ficat – Arlet (рис. 1).

На МРТ левого ТБС визуализировались демаркационная линия между здоровой и пораженной костной тканью, импрессия в 1 мм проксимальной суставной поверхности ГБК, неровность ее контуров; на МРТ правого ТБС сферичность ГБК сохранена. На МРТ правого ПС хорошо визуализировалась демаркационная линия очага некроза; сферичность головки плечевой кости сохранена. На МРТ левого ГСС визуализируется отек костной ткани таранной кости, перелом субхондральной кости в заднем отделе ГСС при сохранении здорового хряща и конгруэнтности суставных поверхностей.



а

б



в

г

Рис. 2. Пациентка У., состояние пораженных суставов через 3 месяца после начала курса консервативного лечения: а – левая головка бедренной кости; б – правая головка бедренной кости; в – правая плечевая кость; г – левая таранная кость

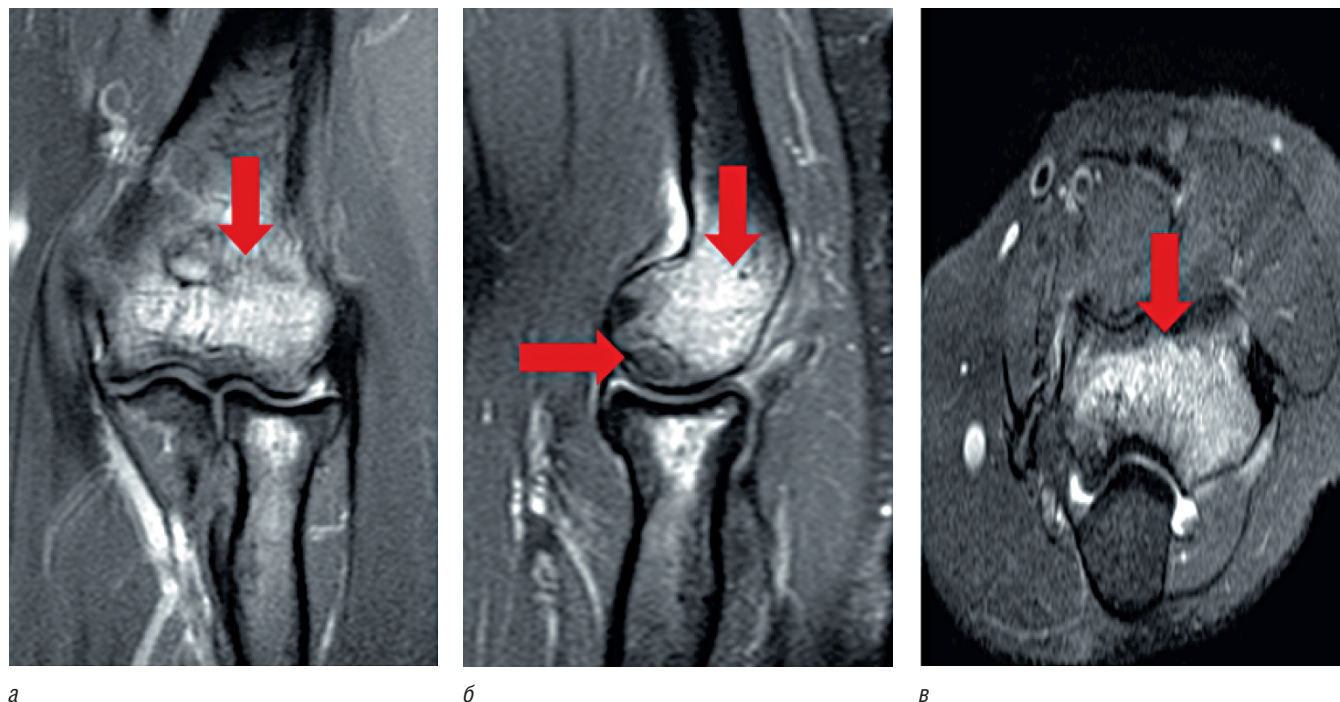


Рис. 3. Пациентка У., аваскулярные некрозы эпифизов костей локтевого сустава: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

С учетом клиники и данных МРТ, а также психологической неготовности больной к хирургическому лечению была назначена консервативная терапия: золендроновая кислота 5 мг внутривенно однократно; кальция карбонат 600 мг + колекальциферол 400 МЕ в течение 6 мес.; дипиридамол 150 мг/сут. в течение 2 мес.; разгрузка обеих нижних конечностей за счет использования костылей на 3 месяца; 9 сеансов ядерной магнитно-резонансной терапии (ЯМРТ); обезболивающие препараты по требованию. При осмотре больной через 3 месяца отмечено уменьшение болей в обоих ТБС до 30 мм по ВАШ, улучшение функции по ННS (до 53 баллов слева и 55 баллов справа), уменьшение боли в левом ГСС до 10 мм по ВАШ и улучшение функции по AOFAS до 83 баллов. Однако в правом ПС боль усилилась до 60 мм по ВАШ, а также отмечено ухудшение функции по ASES до 38 баллов.

Результаты МРТ-контроля через 3 месяца от начала терапии представлены на рисунке 2. Отрицательной динамики нет: можно отметить уплотнение костной ткани в ГБК, отсутствие признаков синовита. В ПС изменения отсутствуют, в ГСС визуализируется сохранение отека таранной кости и линии субхондрального перелома без коллапса.

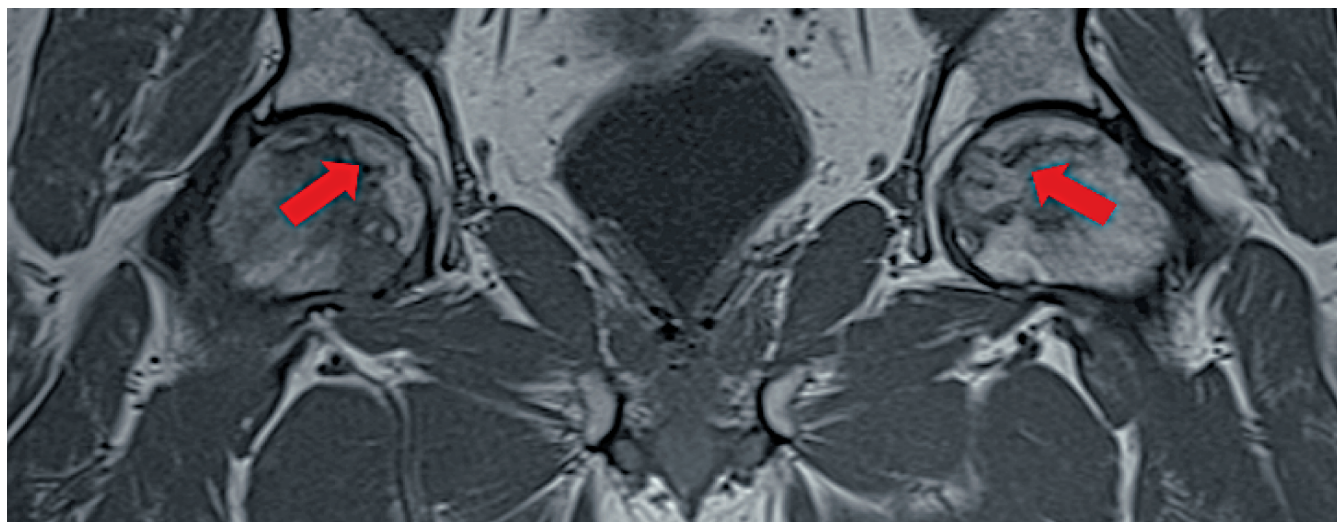
Также пациентка предъявила жалобы на боль в левом локтевом суставе (ЛС) с интенсивностью 50 мм по ВАШ; на момент осмотра функция ЛС сохранена в полном объеме. В связи с появлением боли в ЛС была выполнена МРТ (рис. 3).

При МРТ на серии срезов определялись выраженный отек медиального и латерального мышечков плечевой кости с распространением до границы нижней трети диафиза плечевой кости, отек субхондральной костной ткани головки лучевой кости. Также в наружном мышечке плечевой кости в прямой и боковой проекциях четко прослеживалось отграничение зоны АН от здоровой костной ткани склеротическим ободком.

После изучения полученных данных больной рекомендовано продлить ходьбу с дополнительной опорой на костыли еще на 3 месяца, продолжить прием кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ, возобновить прием дипиридамола по 75 мг/сут. в течение 2 мес. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением.

Клиническое наблюдение 2

Пациент И., 55 лет. Из факторов риска АН до заболевания COVID-19 отмечалась гиперхолестеринемия (холестерин – 7,49 ммоль/л), периодически употреблял алкоголь, курил. В январе 2021 г. перенес COVID-19 в тяжелой форме, с поражением до 50% легких. Во время госпитализации выполнены две внутривенные инфузии тоцилизумаба, получал дексаметазон по 8 мг/сут. в течение 2 недель, нефракционированный гепарин, противовирусные препараты. После выписки из стационара принимал метилпреднизолон со снижением дозы до полной отмены через 2 нед. Кумулятивная доза ГК составила 986,9 мг в эквиваленте преднизолона. Через 8 мес. после перенесенного COVID-19 появилась боль в левом ТБС; принимал НПВП с непродолжительным эффектом. С декабря 2021 г. присоединилась боль в правом ТБС. После консультации невролога установлен диагноз: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. В феврале 2022 г., ввиду отсутствия положительного эффекта от проводимого лечения, обратился за консультацией в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент обращения больного беспокоили боли в обоих ТБС (слева – 50 мм, справа – 20 мм по ВАШ) при осевой нагрузке, а также в ночное время. Функция пораженных суставов была снижена: ННS=74 балла для обоих ТБС. Результаты МРТ данного пациента представлены на рисунке 4.



а

б

Рис. 4. Пациент И., данные МРТ до назначения лечения: а – левый тазобедренный сустав; б – правый тазобедренный сустав

На МРТ ТБС визуализируются четкие демаркационные линии в обеих ГБК, сферичность головок сохранена, высота хряща снижена. Состояние расценено как 2-я стадия АН ГБК. Назначено консервативное лечение: разгрузка нижних конечностей за счет ходьбы с дополнительной опорой на костыли на 3 месяца; прием оссеин-гидроксиапатитного комплекса 830 мг по 3 таблетки в сутки в течение 6 мес.; прием кальция карбоната 600 мг + колекальциферола 400 МЕ в течение 6 мес.; ЯМРТ – 9 сеансов на курс; прием НПВП «по требованию».

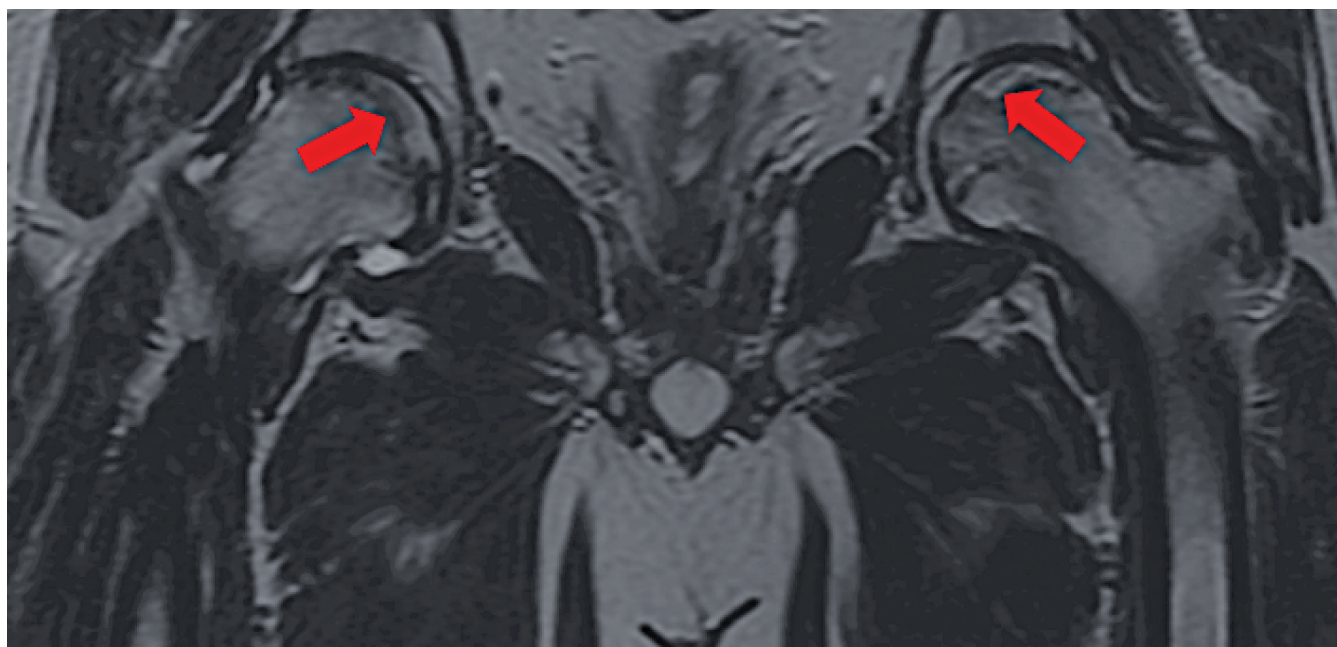
При контрольном осмотре через 3 мес. отмечено усиление интенсивности боли в левом ТБС до 60 мм по ВАШ, в правом – уменьшение до 5 мм по ВАШ. Функциональное состояние ТБС по ННS составило: слева – 50 баллов,

справа – 87 баллов. Пациент отказался от использования костылей, но консервативную терапию продолжал в полном объеме. На контрольной МРТ визуализировано прогрессирование АН в левой ГБК до 3-й стадии (рис. 5).

Произошел коллапс левой ГБК в верхне-медиальном и медиальном отделах с потерей сферичности головки; в правой ГБК отмечалось уплотнение костной ткани в сравнении с исходной МРТ.

Также пациент отметил, что у него появились боли в правом ПС: на момент осмотра уровень боли – 40 мм по ВАШ; функция снижена, оценка по ASES – 68 баллов.

При проведении МРТ (рис. 6) у пациента выявлена 2-я стадия АН головки плечевой кости, массивный отек костной ткани и демаркационная линия между здоровой



а

б

Рис. 5. Пациент И., МРТ через 3 месяца после начала консервативной терапии: а – левый тазобедренный сустав; б – правый тазобедренный сустав

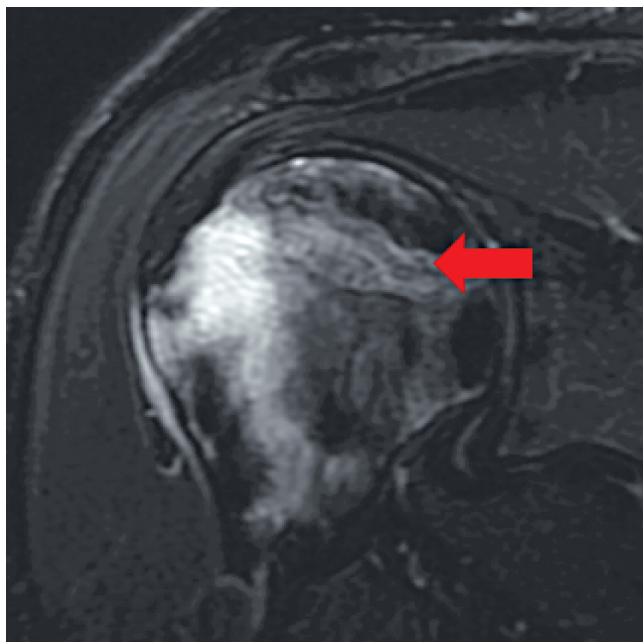


Рис. 6. Пациент И., МРТ правого плечевого сустава

и некротизированной костью, головка сферичная, хрящ незначительно истончен. С учетом полученных данных пациенту была скорректирована терапия: к назначенным ранее препаратам добавлены актовегин 400 мг/сут., препарат неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС) 300 мг/сут. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка М., 53 года. В анамнезе факторов риска развития АН не было. В марте 2022 г. перенесла COVID-19 в легкой форме: отмечалась слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 39 °С в течение 2 дней и положительный результат ПЦР. Проводилось лечение противовирусными препаратами, дабигатрана этексилатом по 150 мг/сут. в течение 30 дней, парацетамолом в первые

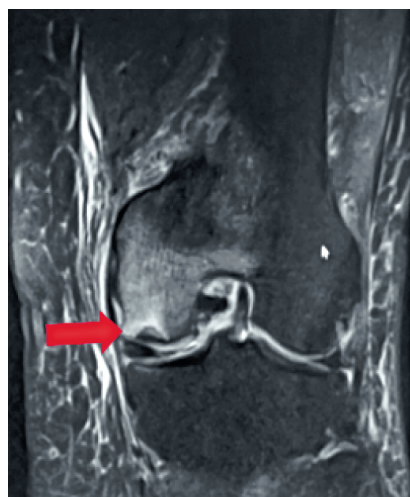
дни заболевания. Через 1,5 мес. после COVID-19 отметила боль в правом коленном суставе (КС) в ночное время и при нагрузке. В течение месяца принимала НПВП и хондропротекторы. В июне 2022 г. ввиду отсутствия улучшения обратилась за консультацией в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. На момент осмотра интенсивность боли в КС по ВАШ – 65 мм, функция КС по шкале Knee Society Score (KSS) – 112 баллов (55 баллов – функциональный счет, 57 баллов – объективный счет). Отмечалась деформация КС, резко болезненна пальпация в медиальном отделе, амплитуда движений снижена: дефицит разгибания – 5°, сгибания – 20°. При МРТ КС диагностирован АН медиального мыщелка бедренной кости 2-й стадии (рис. 7).

По данным МРТ КС обнаружен участок АН, занимающий до 50% длины и ширины медиального мыщелка бедренной кости (БК), массивный отек костной ткани, сформировалась демаркационная линия. Суставная поверхность медиального мыщелка БК конгруэнтна, имеется синовит.

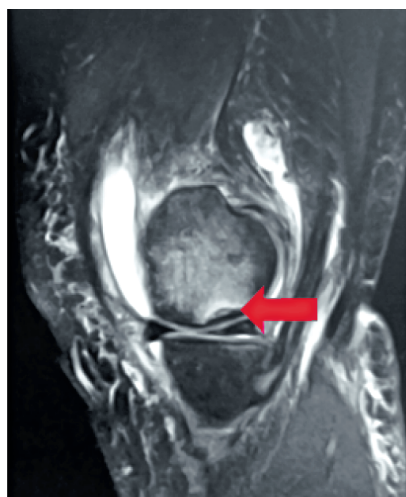
Назначено консервативное лечение: разгрузка правой нижней конечности за счет опоры на трость при ходьбе; оссеин-гидроксипатитный комплекс по 830 мг 3 раза/сут. в течение 6 мес.; кальция карбонат 600 мг + колекальциферол 400 МЕ в течение 6 мес.; дабигатрана этексилат 150 мг/сут. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение.

Дискуссия

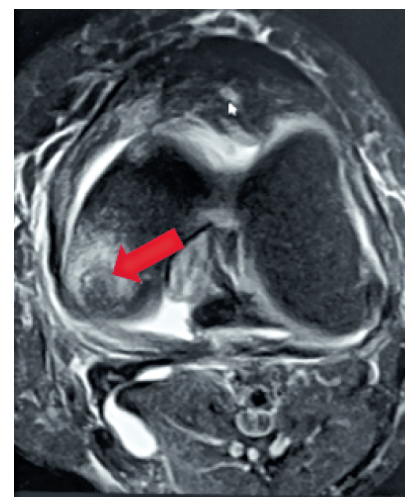
Первая волна коронавирусной инфекции («атипичная пневмония») в мире была зафиксирована в 2002–2003 гг. Именно тогда применение ГК позволило добиться снижения количества летальных исходов [40], и этот опыт был с успехом экстраполирован на терапию COVID-19 [41]. В дальнейшем появились сообщения о развитии АН у пациентов, излечившихся от SARS-CoV-1, что послужило поводом к изучению распространенности, локализации и факторов риска этого осложнения [42–54]. Среди пациентов, излечившихся от коронавирусной инфекции, общая частота АН варьировала от 5 до 67% [42–54]. Основной причиной развития АН была признана терапия ГК – как на фоне других факторов риска, так и в их



а



б



в

Рис. 7. Пациентка М., МРТ коленного сустава

отсутствие. Наиболее часто АН развивался в ГБК и мышечках КС [42–54], также описаны случаи мультифокального АН с частотой до 21% [2, 50, 52].

ГК используются для лечения инфекции SARS-CoV-2 очень широко. Так, по данным метаанализа W. Li и соавт. [55], в среднем 40% пациентов, переболевших COVID-19, получали эти препараты. Негативное влияние ГК и самой инфекции SARS-CoV-2 определяет значение постковидного АН как серьезного вызова, стоящего перед травматологами-ортопедами и ревматологами.

Мы провели систематический поиск по данной тематике в англоязычной библиографической системе MEDLINE/PubMed по ключевым словам: Avascular necrosis, COVID-19, Corticosteroids, Osteonecrosis, Pandemic, SARS-CoV-2; в русскоязычной библиографических системах eLIBRARY и Cyberleninka по ключевым словам: аваскулярный некроз, асептический некроз, остеонекроз, COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция. В результате нам удалось обнаружить 3 англоязычных [28–30] и 2 русскоязычных публикации [31, 32] с описанием клинических наблюдений АН после перенесенного COVID-19 и 9 обзорных статей: 8 англоязычных [33, 39, 55–60] и 1 русскоязычную [61]. Следует отметить, что в 2020 г. было опубликовано лишь 3 обзорных статьи по данной тематике, а в 2021 г. — 6 статей, из них 3 — с клиническими наблюдениями АН различной локализации: ГБК [28, 29], мышечки бедренной кости, плечевой кости, поясничные позвонки, крестец, множественные АН [29, 30], а также 3 обзорные статьи [33, 55, 59]. За первую половину 2022 г. было опубликовано 5 статей, 2 из которых посвящены клиническим наблюдениям [31, 32] и еще 3 — обзорные [39, 60, 61]. Таким образом, на данный момент в мире происходит накопление знаний о постковидных АН, и ежегодный прирост числа публикаций на эту тему подчеркивает актуальность проблемы.

Среди клинических наблюдений постковидных АН, представленных иностранными коллегами, описан случай развития АН мышечка бедренной кости у 78-летней пациентки через 1 месяц после появления первых симптомов COVID-19, который больная перенесла в среднетяжелой форме [30]. Следует отметить, что у этой пациентки до развития инфекции COVID-19 имелись факторы риска АН (гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, эндокринные заболевания) и признаки остеоартрита (ОА) КС. Говорить об однозначной связи развития АН и COVID-19 у данной больной сложно, поскольку нельзя исключить быстро прогрессирующую форму ОА [62].

В другой публикации описано 5 случаев АН ГБК, диагностированных у 3 мужчин в возрасте от 36 до 39 лет в срок от 45 до 67 дней после установления диагноза COVID-19 [28]. В статье не упоминается, имелись ли у этих пациентов исходно факторы риска развития АН. Однако автор отмечает, что ранее боли в ТБС у них не было; они получали ГК, кумулятивные дозы которых за курс лечения COVID-19 составили соответственно 1250, 400 и 625 мг в эквиваленте преднизолона. Была инициирована терапия бисфосфонатами, к 70-му дню наблюдений пациенты не нуждались в хирургическом лечении.

Еще в одном исследовании была представлена серия АН ($n=10$) после перенесенной инфекции COVID-19 [29]. Возраст пациентов варьировал от 43 до 73 лет; 2 пациента перенесли COVID-19 в легкой форме, 5 — в среднетяжелой, 3 — в тяжелой, при этом ГК получали лишь 4 пациента. Боль в суставах появилась у пациентов через 7–22 дня (в среднем

через 14 дней) от появления симптомов COVID-19 и через 5–10 дней после купирования ОРДС. В итоге 3 из 10 пациентов было выполнено эндопротезирование пораженного сустава.

В русскоязычной литературе в одном исследовании представлено описание 4 клинических случаев развития АН ГБК у 2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 32 до 42 лет через 75–180 дней после перенесенного COVID-19. При этом в 3 наблюдениях речь шла о двустороннем поражении ТБС [31]. В двух случаях факторов риска АН исходно не было. У 1 больного применялись ГК с общей кумулятивной дозой 600 мг в эквиваленте преднизолона, второму вводился тоцилизумаб (400 мг однократно) и 100 мг дексаметазона. У обоих пациентов была диагностирована 2-я стадия АН ГБК. Первому пациенту выполнена двусторонняя декомпрессия очага АН с введением в него концентрата костного мозга с клиническим улучшением, но без положительной динамики по МРТ через 3 месяца после операции. Второму пациенту назначена терапия бисфосфонатами и антикоагулянтами (однако не указано, какими и в какой дозе), предложено хирургическое лечение, от которого больной отказался. Дальнейшая судьба второго пациента не известна. Авторы также приводят интересное наблюдение развития двустороннего АН ГБК у родных сестер, одновременно переболевших COVID-19 в среднетяжелой форме и имевшихотягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Одна из них получила кумулятивную дозу ГК 80 мг, второй ГК не назначались. Больная, получавшая ГК, через 3 недели после выявления АН перенесла эндопротезирование левого ТБС. Обе пациентки находятся под динамическим наблюдением.

В другом российском исследовании авторы описывают 11 случаев АН ГБК и ЛС у пациентов, перенесших COVID-19, при этом отмечают быстрое прогрессирование заболевания до терминальной стадии ОА (за 4–6 месяцев). Авторы описывают 2 случая АН ГБК, возникших через несколько месяцев после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме [32]. Каких-либо данных об имевшихся факторах риска или терапии ГК авторами не представлено. Не описано также проводимое лечение.

Обобщая наш опыт с опытом российских и иностранных коллег, можно отметить, что время развития АН после COVID-19 существенно варьирует (от 7 дней до 1 года). Из представленного опыта следует, что АН развиваются у пациентов, как имевших исходно факторы риска АН, так и не имевших их. Если суммировать имеющиеся клинические наблюдения, можно отметить, что подавляющее большинство случаев АН приходится на пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах. Важен факт, что АН может развиваться и после легкого варианта COVID-19, а также при отсутствии факторов риска или терапии ГК. Интересно, что в 3 из 4 случаев пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме, имели лишь одну локализацию АН (в 2 случаях — мышечки БК; в 1 случае — ГБК). Среди больных, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, АН одной локализации был диагностирован в 10 (58,9%) случаях (в 3 случаях — в ГБК; в 4 случаях — в мышечках БК; в 1 случае — в головке плечевой кости; в 1 случае — в поясничном позвонке; в 1 случае — в крестцовом позвонке), АН двух и более локализаций — у 7 (41,1%) пациентов (в 12 случаях — ГБК; в 2 случаях — головки плечевой кости; в 1 случае — мышечки плечевой кости и головка лучевой кости; в 2 случаях — мышечки бедренной



Рис. 8. Риск развития аваскулярного некроза костной ткани у пациентов, переболевших COVID-19: ГК – глюкокортикоиды

кости; в 1 случае – таранная кость). Как итог, у 21 пациента выявлено 32 локализации АН. Постковидный АН наиболее часто развивается в ГБК (56,25%; $n=18$), мышечках бедренной кости (25%; $n=8$), головке плечевой кости (9,4%; $n=3$). Остальные локализации АН были диагностированы в единичных случаях. Отметим, что ни в одной публикации не было клинических наблюдений начальной стадии АН; в абсолютном большинстве случаев была диагностирована 2-я стадия заболевания и выше. Важным выводом из всех представленных клинических случаев является отсутствие связи между кумулятивной дозой ГК и развитием АН, вопреки всем спекуляциям на эту тему [39, 42–57, 59].

Интересно, что в 2020 г. группа ученых, обобщив знания о развитии АН после SARS-CoV-1, терапия которого проводилась с использованием ГК, и экстраполируя эти данные на инфекцию SARS-CoV-2, предложила на основании подсчета кумулятивной дозы ГК шкалу риска развития АН [55, 57]. В соответствии с этой шкалой, существует 3 степени риска (рис. 8).

Учитывая возможность развития АН в срок от нескольких недель до одного года после COVID-19, отсутствие зависимости между появлением АН и дозой ГК, а также наиболее частую локализацию патологии в области ГБК, с нашей точки зрения, целесообразным представляется выполнение МРТ ТБС на сроках 3, 6, 9 и 12 месяцев после реконвалесценции всем пациентам, перенесшим COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах. Это позволит выявлять АН на ранних стадиях, когда консервативное лечение может быть эффективным. В случаях, когда пациенты после перенесенного COVID-19 обращаются к докторам поликлиники, следует обращать особое внимание на жалобы пациента на боли в суставах и внимательно относиться к анамнестическим данным.

Анализ литературных данных показывает, что подходы к терапии постковидного АН существенно различались. Это связано с отсутствием стандартизованного протокола или клинических рекомендаций по лечению ранних стадий постковидного АН. В настоящее время для лечения этой патологии наиболее широко используют разгрузку пораженного сустава, назначение бисфосфонатов

(алендроновая, золендроновая или ибандроновая кислота) в сочетании с препаратами кальция и витамина Д3 [61]. Также для лечения АН применяют терипаратид [63, 64], препараты, улучшающие микроциркуляцию и локальное кровообращение [65], антикоагулянты и антиагреганты [66], ударно-волновую терапию и обогащенную тромбоцитами плазму крови [67]. Для снижения интенсивности боли показаны НПВП. В целом продолжается поиск оптимальных методов консервативного лечения ранних стадий АН, что требует дальнейшего обсуждения.

Выводы

1. Аvascularный некроз является серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. Для скрининга ранней стадии АН целесообразно проведение МРТ у всех пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой формах, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выздоровления. Это позволит начинать консервативную терапию своевременно и добиваться лучших функциональных результатов лечения – сохранения сустава и снижения потребности в хирургических операциях.

2. Можно ожидать, что в ближайшие годы число пациентов с постковидным АН будет увеличиваться.

3. Наиболее часто АН развивается в головке бедренной кости (56,25%), мышечках бедренной кости (25%) и головке плечевой кости (9,4%).

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

- Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: Findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2009;21(4):569-577. doi: 10.1007/s00198-009-1003-1
- Sun W, Shi Z, Gao F, Wang B, Li Z. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. *Sci Rep.* 2016;6:29576. doi: 10.1038/srep29576
- Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, Aaron RK, Callaghan JJ, Rajadhyaksha AD, et al. Osteonecrosis of the hip: Management in the 21st century. *Instr Course Lect.* 2003;52:337-355.
- Petrigliano FA, Lieberman JR: Osteonecrosis of the hip: Novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;465(465):53-62. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181591c92
- Bergman J, Nordström A, Nordström P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):965-973. doi: 10.1007/s00198-018-04826-2
- Dima A, Pedersen AB, Pedersen L, Baicus C, Thomsen RW. Association of common comorbidities with osteonecrosis: A nationwide population-based case-control study in Denmark. *BMJ Open.* 2018;8:1-6. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020680
- Gosling-Gardeniers AC, Rijnen WHC, Gardeniers JWM. The prevalence of osteonecrosis in different parts of the world osteonecrosis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:35-37.
- Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: Results from a nationally representative survey. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128(21):2843-2850. doi: 10.4103/0366-6999.168017
- Kang JS, Park S, Song JH, Jung YY, Cho MR, Rhyu KH. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: A nationwide epidemiologic analysis in Korea. *J Arthroplasty.* 2009;24(8):1178-1183. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.022
- Мустафин РН. Аvascularный некроз головки бедренной кости в Республике Башкортостан (клинико-эпидемиологическое исследование). *Креативная хирургия и онкология.* 2020;10(2):100-107. [Mustafin RN. Avascular necrosis of femoral head in the Republic of Bashkortostan: A clinical and epidemiological study. *Creative Surgery and Oncology.* 2020;10(2):100-107 (In Russ.)]. doi: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-100-107
- Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the hip: A primer. *Perm J.* 2019;23:18-100. doi: 10.7812/tpp/18-100
- Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: Prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus.* 2017;27(1):76-81. doi: 10.1177/0961203317711012
- Joo YB, Sung YK, Shim JS, Kim JH, Lee EK, Lee HS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):879-886. doi: 10.1007/s00296-014-3147-3
- Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:152-157.
- Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis. *Arthritis.* 2012;2012:601763. doi: 10.1155/2012/601763
- Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(3):259-263. doi: 10.1016/j.ocln.2004.02.003
- Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: A rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190-2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914
- Mahase E. COVID-19: What do we know about «long COVID»? *BMJ.* 2020;370:m2815. doi: 10.1136/bmj.m2815
- Каратеев АЕ, Лиля АМ, Алексеева ЛИ. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. *Доктор.Ру.* 2021;20(7):7-11.[Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Chronic musculoskeletal pain associated with a previous SARS-CoV-2 infection. *Doctor.Ru.* 2021;20(7):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11
- Bandeira IP, Schlindwein MAM, Breis LC, Peron JPS, Gonçalves MVM. Neurological Complications of the COVID-19 pandemic: What have we got so far? *Adv Exp Med Biol.* 2021;1321:21-31. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_2
- Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopes S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(1):5-14. doi: 10.1080/14779072.2021.1844005
- Ferrara F, Vitiello A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. *Discov Med.* 2020;30(161):155-161.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Tan K, Yang W, Zhao H, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634
- Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jeendo/bvaa082
- Amann K, Boor P, Wiech T, Singh J, Vonbrunn E, Knöll A, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologie.* 2021;42(Suppl 1):76-80. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x
- Askari H, Sanadgol N, Azarnezhad A, Tajbakhsh A, Rafiei H, Safarpour AR, et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: Causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon.* 2021;7(1):e06008. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06008
- De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020;39(4):307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034
- 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
- Sulewski A, Sieroń D, Szyłuk K, Dąbrowski M, Kubasewski Ł, Lukoszek D, et al. Avascular necrosis bone complication after active COVID-19 infection: Preliminary results. *Medicina (Kau-nas).* 2021;57(12):1311. doi: 10.3390/medicina57121311
- Angulo-Ardoy M, Ureña-Aguilera Á. Knee osteonecrosis after COVID-19. *Fam Pract.* 2021;38(1):45-47. doi: 10.1093/fampra/cmab063
- Панин МА, Петросян АС, Хаджихараламбус КХ, Бойко АВ. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(1):110-117. [Panin MA, Petrosyan AS, Hadjicharalambous KK, Boiko AV. Avascular necrosis of the femoral head after COVID-19: A case series. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2022;28(1):110-117 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1687
- Баракат МФ, Мельцер РИ. Асептический некроз костей как осложнение ковидной инфекции. *Sciences of Europe.* 2022;89:23-25. [Barakat MF, Meltzer RI. Aseptic bone necrosis as a complication of COVID infection. *Sciences of Europe.* 2022;89:23-25 (In Russ.)].
- Namiranian P, Razavi SZE, Karimi M, Ayati MH. Avascular necrosis in patients recovering from COVID-19. *Am J Med Sci.* 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018
- Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, et al. Management of thrombotic complications in COVID-19: An update. *Drugs.* 2020;80(15):1553-1562. doi: 10.1007/s40265-020-01377-x
- Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998
- Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Kaptein FHJ, Stals MAM, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res.* 2021;199:143-148. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.019

37. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9
38. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-1040. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.054
39. Shetty GM. Double trouble – COVID-19 and the widespread use of corticosteroids: Are we staring at an osteonecrosis epidemic? *Indian J Orthop*. 2022;56(2):226-236. doi: 10.1007/s43465-021-00546-8
40. Sung JJ, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PK, et al. Severe acute respiratory syndrome: Report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax*. 2004;59(5):414-420. doi: 10.1136/thx.2003.014076
41. World Health Organization. Summary table of SARS cases by country, November 1, 2002 – August 7, 2003. URL: http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/ (accessed: 12 October 2022)
42. Wang Z, Liu T, Wang J. The clinical research of the SARS patients diagnosed with femur head necrosis. *TianJin Medical Journal*. 2006;34(1):50.
43. Cheng X, Qu H, Liu W, Liu X, Cheng K, Zhao T, et al. The prevalence of osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome patients: An MRI screening study. *Chinese Journal of Radiology*. 2005;39(8):791-797 [In Chinese].
44. Cheng X, Qu H, Liu W, Sun J, Cheng K, Feng S, et al. MRI screening on bone ischemia of hip and knee in recovered SARS patients. *Chinese Journal of Radiology*. 2004;38(3):230-235 [In Chinese].
45. Chen W, Zhang Q, Liu D, Zhang H, Zhang L, Gu L, et al. Analyses of attacking characteristics and clinical significance about osteonecrosis of the femoral head secondary to SARS. *Zhongguo Gu Shang*. 2004;17(7):388-390 [In Chinese].
46. Wang Y. The investigation of the SARS patients with ANFH in Beijing Ditan Hospital. Taishan Medical Institute;2011.
47. Han Y, Zhou X, Zeng Z, Zhang H-I, Geng H, et al. Osteonecrosis in post-SARS patients: A clinical study. *Chinese Journal of Nosocomiology*. 2005;15(5):481-484 [In Chinese].
48. Liu B, Li Z. The relationship of the range and location of osteonecrosis of the femoral head with the dose of steroid in SARS patients. *Chinese Journal of Orthopaedics*. 2009;29(6):554-557.
49. Dong W, Bai B, Lin Y, Zeng Q. Case control study of avascular necrosis of femoral head during SARS patients' convalescence. *Chinese Journal Postgraduates of Medicine*. 2007;30(6):1-3.
50. Hong N, Du XK. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clin Radiol*. 2004;59(7):602-608. doi: 10.1016/j.crad.2003.12.008
51. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DS, Wong JK, Joynt GM, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology*. 2005;235(1):168-175. doi: 10.1148/radiol.2351040100
52. Zhang NF, Li ZR, Wei HY, Liu Z-H, Hernigou P. Steroid-induced osteonecrosis: The number of lesions is related to the dosage. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(9):1239-1243. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.20056
53. Lv H, de Vlas SJ, Liu W, Wang TB, Cao ZY, Li CP, et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: A 3-year longitudinal study. *Trop Med Int Health*. 2009;14(Suppl 1):79-84. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x
54. Guo KJ, Zhao FC, Guo Y, Li FL, Zhu L, Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Joint J*. 2014;96-B(2):259-262. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31935
55. 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
56. Patel MS, Gutman MJ, Abboud JA. Orthopaedic considerations following COVID-19 lessons from the 2003 SARS outbreak. *JBJS Rev*. 2020;8(7):e20.00052 doi: 10.2106/JBJS.RVW.20.00052
57. Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-induced osteonecrosis in COVID-19: A call for caution. *J Bone Min Res*. 2020;25(9):1828-1829. doi: 10.1002/JBMR.4136
58. Daltro G, Silva ICF, Daltro PB, Silva ICF, Botelho VL. SARS-CoV-2/COVID-19 and its implications in the development of osteonecrosis. *J Regen Biol Med*. 2020;2(4):1-19.
59. 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
60. Snowden GT, Clement ND, Zhang S, Xue Q, Simpson AHRW. Orthopaedic long COVID – The unknown unknowns: Are we facing a pandemic of avascular necrosis following COVID-19? *Bone Joint Res*. 2022;11(1):10-11. doi: 10.1302/2046-3758.111.BJR-2021-0505
61. Торгашин АН, Родионова СС. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(1):128-137. [Torgashin AN, Rodionova SS. Osteonecrosis in patients recovering from COVID-19: Mechanisms, diagnosis, and treatment at early-stage disease (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(1):128-137 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1707
62. Hu L, Zhang X, Kourkoumelis N, Shang X. The mysteries of rapidly destructive arthrosis of the hip joint: A systemic literature review. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1220-1229. doi: 10.21037/apm.2020.03.17
63. 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
64. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Efficacy of short-term teriparatide for hip osteonecrosis. *J Rheum*. 2016;43(11):2084-2085. doi: 10.3899/jrheum.160190
65. Claßen T, Becker A, Landgraeber S, Haversath M, Li X, Zilkens C, et al. Long-term clinical results after iloprost treatment for bone marrow edema and avascular necrosis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016;8(1):6150. doi: 10.4081/or.2016.6150
66. Guo P, Gao F, Wang Y, Zhang Z, Sun W, Jiang B, et al. The use of anticoagulants for prevention and treatment of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6646. doi: 10.1097/MD.0000000000006646
67. Luan S, Wang S, Lin C, Fan S, Liu C, Ma C, et al. Comparisons of ultrasound-guided platelet-rich plasma intra-articular injection and extracorporeal shock wave therapy in treating ARCO I–III symptomatic non-traumatic femoral head necrosis: A randomized controlled clinical trial. *J Pain Res*. 2022;15:341-354. doi: 10.2147/JPR.S347961

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Роскидайло А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-4291>

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Малыгина М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2748-6931>