

Мультифокальный остеонекроз как последствие новой коронавирусной инфекции

А.А. Клименко¹, Н.А. Демидова¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, Н.М. Бабадаева^{1,2},
А.А. Кондрашов¹, Ю.М. Саакян¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» 119049, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 8

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
²City Clinical Hospital No 1 named after N.I. Pirogov of Moscow Healthcare Department 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 8

Контакты: Демидова Наталья Александровна, ndemidova03@gmail.com
Contacts: Natalia Demidova, ndemidova03@gmail.com

Поступила 21.04.2022
Принята 12.01.2023

Влияние перенесенной коронавирусной инфекции на опорно-двигательный аппарат до сих пор остается актуальной проблемой. В постковидном периоде могут возникать артралгии, миалгии, поствирусный артрит, аутоиммунные нарушения, а также остеонекроз. В данной статье рассмотрен случай дебюта мультифокального остеонекроза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, асептический некроз головки бедренной кости, остеонекроз, мультифокальный остеонекроз, постковидный синдром, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, дексаметазон

Для цитирования: Клименко АА, Демидова НА, Андрияшкина ДЮ, Бабадаева НМ, Кондрашов АА, Саакян ЮМ. Мультифокальный остеонекроз как последствие новой коронавирусной инфекции.

Научно-практическая ревматология. 2023;61(1):34–41.

MULTIFOCAL OSTEONECROSIS AS A CONSEQUENCE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Alesya A. Klimenko¹, Natalia A. Demidova¹, Daria Yu. Andryashkina¹, Natalia M. Babadayaeva^{1,2},
Artem A. Kondrashov¹, Yurii M. Saakyan¹

The impact of the transferred coronavirus infection on the musculoskeletal system still remains an urgent problem. Arthralgia, myalgia, arthritis, autoimmune disorders and also osteonecrosis are may be development of the post-COVID period. This article discusses the case of the debut of multifocal osteonecrosis after a coronavirus infection.

Key words: COVID-19, avascular necrosis of femur head, osteonecrosis, multifocal osteonecrosis, post-acute COVID-19 syndrome, pain syndromes, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, dexamethasone
For citation: Klimenko AA, Demidova NA, Andryashkina DYU, Babadayaeva NM, Kondrashov AA, Saakyan YuM. Multifocal osteonecrosis as a consequence of a new coronavirus infection. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):34–41 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-34-41

Введение

Последствия инфекции, вызванной новым коронавирусом (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), COVID-19 (coronavirus disease 2019), многообразны и активно изучаются во всем мире. Кроме респираторных симптомов, у некоторых пациентов наблюдаются скелетно-мышечные проявления, в частности артралгии, миалгии, боль в нижней части спины, которые могут сохраняться длительное время после перенесенной инфекции, являясь одним из проявлений так называемого постковидного синдрома. В отдаленные сроки после COVID-19 у ряда пациентов развивается реактивный артрит, различные аутоиммунные нарушения, в т. ч. дебют аутоиммунных заболеваний, а также остеонекроз (ОН) [1]. Частота его развития после COVID-19 пока не известна. В литературе встречаются описания случаев ОН после коронавирусной инфекции, наиболее часто ассоциирующиеся с тяжелым течением COVID-19 и применением глюкокортикоидов (ГК) [2, 3].

Точного объяснения механизма развития ОН нет, однако считается, что данная патология может возникнуть из-за микрососуди-

стого тромбоза, который является результатом повреждения эндотелия [4] (рис. 1).

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина с помощью рецептора к ангиотензинпревращающему ферменту 2, который экспрессируется эндотелиальными клетками [5]. Проникновение вируса в клетки эндотелия приводит к эндотелииту, активации синтеза прокоагулянтов и развитию микротромбоза — тромботической микроангиопатии. В результате происходит сужение просвета сосудов, повреждение и разрыв их стенок, нарушение оксигенации тканей [6–8]. Описаны случаи тромбообразования и в крупных артериях после COVID-19, причем у пациента с нетяжелым течением коронавирусной инфекции [9].

Действие цитокинов является еще одним механизмом, способствующим повреждению эндотелиальных клеток и последующему тромбозу, а также резорбции костной ткани [10]. Интерлейкин (ИЛ) 1β, фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6, высвобождающиеся при воспалении, увеличивают резорбцию костной ткани, что приводит к раннему остеопорозу и микро-разрушению кости. Активатор рецептора лиганда ядерного фактора-kB (RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), сосудистый эндотелиальный фактор роста и макрофагальный

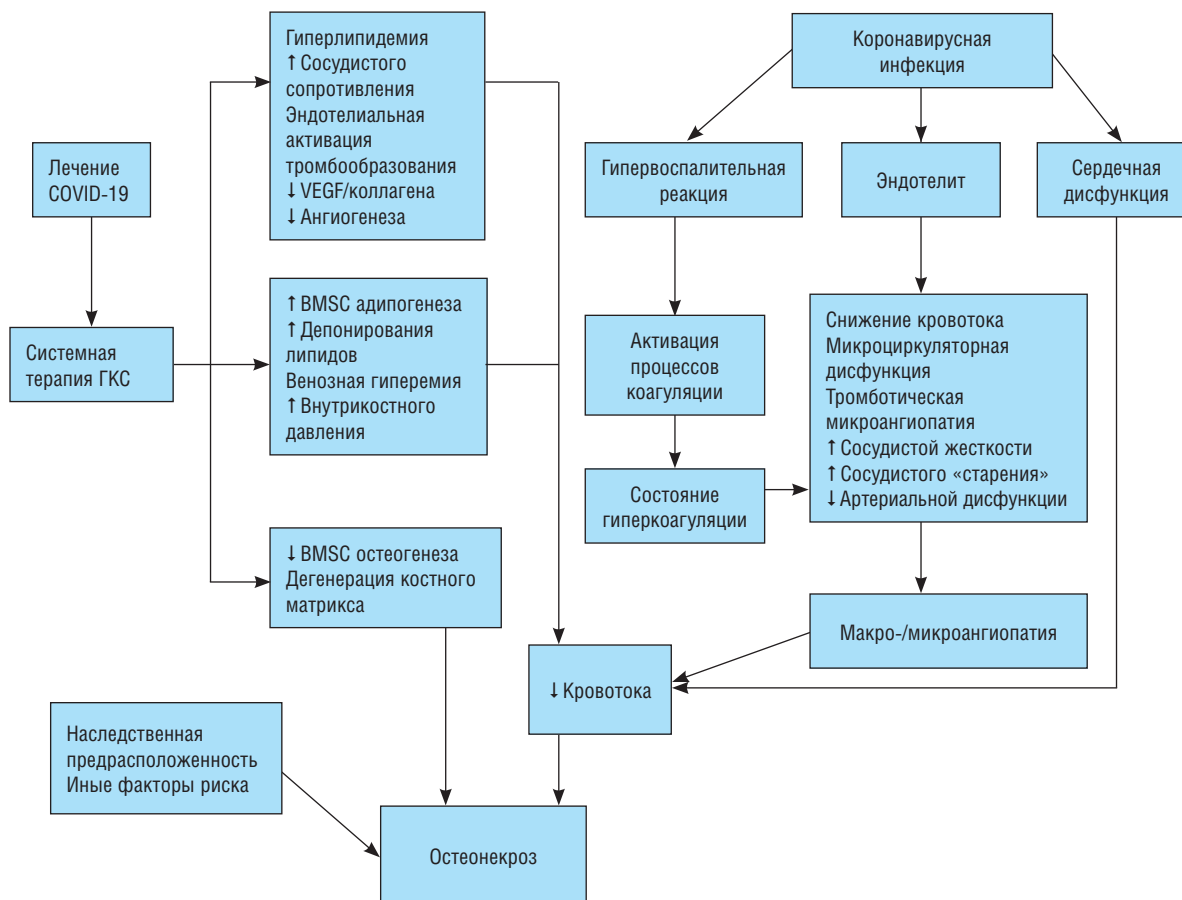


Рис. 1. Механизм развития остеонекроза при коронавирусной инфекции: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor); ГКС – глюкокортикостероиды; BMSC – стромальные клетки костного мозга (bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells)

колониестимулирующий фактор, высвобождающиеся при гипоксии, могут активировать остеокласты, блокировать синтез и дифференцировку остеобластов, что также ассоциируется с усилением резорбции и нарушением образования кости [11, 12]. Кроме опосредованного усиления костной резорбции за счет повышения синтеза ФНО- α , белок 3a/X1 SARS-CoV-2 способен увеличивать остеокластогенез посредством влияния на клетки-предшественники остеокластов [13].

Еще одним фактором, который может стать причиной развития ОН, является применение ГК. Безусловно, при тяжелом течении COVID-19 ГК необходимы для подавления гиперэкспрессии цитокинов, однако следует помнить об их неблагоприятном воздействии на костную ткань, обусловленном активацией остеокластов, увеличением срока их жизни, а также усилением апоптоза остеобластов и остеоцитов [14–16]. В результате этого нарушаются ремоделирование и репарация кости, страдает адаптация к нагрузкам [17]. Также известно, что использование ГК приводит к гиперплазии жировой ткани костного мозга, жировой эмболии и гиперкоагуляции, в результате чего повышается внутрикостное давление и снижается перфузия костной ткани.

Прием ГК и злоупотребление алкоголем в 50–70% случаев являются причинами нетравматического ОН. У 10–30% пациентов, по различным данным, его причину установить не удается (идиопатический ОН) [18]. Можно предположить, что наличие до инфицирования

SARS-CoV-2 факторов риска ОН также способствует его возникновению [19] (табл. 1).

Таблица 1. Потенциальные факторы риска остеонекроза после инфицирования COVID (адаптировано из Shetty G.M. [19])

Факторы, связанные с COVID-19	Ранее существовавшие факторы
• Кумулятивная доза ГК >5000 мг в пересчете на преднизолон • Продолжительность лечения ГК >10 дней • Тяжелая пневмония COVID-19 • Среднетяжелый и тяжелый острый респираторный дистресс-синдром • Госпитализация в отделение интенсивной терапии • Искусственная вентиляция легких • Повышение сывороточного уровня ИЛ-6 ≥ 40 пг/мл, ферритина ≥ 300 нг/мл, триглицеридов ≥ 300 мг/л, D-димера ≥ 1000 нг/мл	• Чрезмерное употребление алкоголя • Курение • Сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания • Аутоиммунные заболевания • Заболевания крови – гемоглобинопатия, серповидно-клеточная анемия, коагулопатия, миелопролиферативные заболевания, лейкозы • Химиотерапия или ионизирующее облучение в связи с опухолями • Метаболические или эндокринные нарушения – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, болезнь Гоше, гиперпаратиреоз, болезнь Кушинга, сахарный диабет • Хроническая болезнь почек • Беременность

В 75% случаев ОН развивается в головке бедренной кости в связи с анатомическими особенностями ее кровоснабжения [20]. Реже ОН возникает в костях запястья (ладьевидной, полулунной), головке плечевой кости, таранной кости, мышечках бедренной кости, проксимальном эпифизе большеберцовой кости и плюсневых костях. ОН могут быть односторонними, двусторонними и мультифокальными (при поражении трех и более анатомических участков). Развитие мультифокального ОН связано с наличием системных факторов, в частности заболеваний соединительной ткани, гемоглобинопатии, приема ГК и других.

У пациентки получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.

Представляем клиническое наблюдение пациентки 3., 59 лет, у которой развился мультифокальный ОН после перенесенной коронавирусной инфекции. От пациентки было получено информированное согласие на печать деперсонифицированных данных результатов обследования.

26.10.2021 больная обратилась в Московский городской ревматологический центр ГКБ № 1 с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника, в области обоих тазобедренных суставов (ТБС), в правом коленном суставе. Боль беспокоила постоянно, сохранялась в ночные часы и усиливалась во время физической нагрузки.

Из анамнеза известно, что в январе 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию: беспокоили заложенность носа, отсутствие обоняния, сухой кашель, лихорадка до 39 °С в течение 3 дней, слабость, боль в коленных и голеностопных суставах без их припухания, боль в нижней части спины. Получен положительный результат ПЦР-мазка из носоглотки. Выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, при которой выявлена вирусная пневмония с поражением легких до 10% (1-я степень по КТ). Пациентка принимала фавипиравир (по схеме), апиксабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 2 недель. ГК не назначались. Респираторные симптомы в течение 2 недель регрессировали. До января 2021 г. боль в суставах больной не беспокоила, к врачам не обращалась.

В марте 2021 г. больную стала беспокоить боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в левое бедро и паховую область, которая постепенно усилилась до интенсивной. Также стала беспокоить боль в правой паховой области и в области правого коленного сустава при ходьбе. В мае 2021 г. больная обратилась к неврологу, назначена рентгенография правого ТБС и поясничного отдела позвоночника. По результатам обследования установлен диагноз: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Коксартроз. Неврологом по месту жительства назначались различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (мелоксикам 15 мг/сут., нимесулид 100 мг 2 раза в день, эторикоксиб 120 мг/сут.), которые давали незначительный временный положительный эффект. Назначался дексаметазон по 8 мг внутримышечно (5 инъекций), комбилипен, мидокалм — также с временным эффектом. В июне 2021 г. больная обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии», рекомендована консультация ревматолога. К концу августа боль в нижней части спины и в области правого ТБС усилилась, стала беспокоить в ночные часы. В связи с наличием постоянной боли пациентка не могла выполнять простую работу по дому, нарушился сон. С сентября 2021 г. больная отметила периодическое повышение температуры тела до 37,5 °С, потливость. К ревматологу обратилась впервые 26.10.2021.

До консультации принимала различные НПВП, в том числе комбинацию нескольких препаратов этой группы в течение дня.

Пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Сопутствующих заболеваний нет. У отца был туберкулез легких, проводилась противотуберкулезная терапия (умер 20 лет назад). Пациентка в детском возрасте неоднократно обследовалась у фтизиатра, регулярно проводилась флюорография, реакция Манту. Данных, свидетельствующих о наличии туберкулеза, не было.

При осмотре: кожный покров физиологической окраски и влажности; периферические отеки отсутствуют. Рост 154 см; вес 66 кг; индекс массы тела 27,8 кг/м². Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений — 76/мин; артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный. Дирических явлений нет.

При осмотре костно-мышечной системы: пациентка передвигается с помощью ходунков в связи с болью при перенесении опоры на правую ногу. Отмечается деформация правого коленного сустава за счет умеренных экссудативных изменений, движения в нем ограничены из-за боли; болезненность при пальпации правого коленного сустава и области больших вертелов с обеих сторон. Активные и пассивные движения в правом ТБС, правом коленном суставе ограничены из-за боли. Наружная и внутренняя ротация в правом и левом ТБС значительно ограничена (20° справа, 30° слева). Гипотрофии мышц бедра нет. Утренняя скованность до 30 мин. Боль по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) — 9 баллов.

После осмотра был заподозрен ОН головки правой бедренной кости; пациентка направлена на дообследование.

В клиническом анализе крови от 26.10.2021: лейкоциты, эритроциты, тромбоциты — в пределах нормальных значений; СОЭ 32 мм/ч (норма — до 20 мм/ч); С-реактивный белок 10 мг/л (норма — до 5 мг/л); в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспарагинаминотрансферазы до 90 и 87 Ед/л соответственно; общий билирубин 38 мкмоль/л (норма — до 21,4 мкмоль/л); билирубин связанный 12,8 мкмоль/л; γ-глутамилтранспептидаза 78 МЕ/л (норма — до 65 Ед/л); щелочная фосфатаза 160 Ед/л (норма — до 160 Ед/л); мочевая кислота 357 мкмоль/л (норма — до 350 мкмоль/л); кальций общий 2,1 ммоль/л (норма — 2,1–2,6 ммоль/л); кальций ионизированный 1,0 ммоль/л (норма — 1,1–1,3 ммоль/л); паратгормон 90 пг/мл (норма — 9,5–75 пг/мл). Витамин D — 11 нг/мл. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — в пределах референсных значений; антинуклеарный фактор в норме. Антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к β2-гликопротеину, кардиолипину иммуноглобулины G и M) не обнаружены. Анализ крови на антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ, боррелиям, бруцеллам, иерсиниям, HBs-антиген отрицательный. Уровень гомоцистеина 15 мкмоль/л (норма — до 15 мкмоль/л).

По данным рентгенографии имелись признаки двустороннего остеоартрита коленных суставов I–II стадии, тендиоз в области бугристости большеберцовой кости.

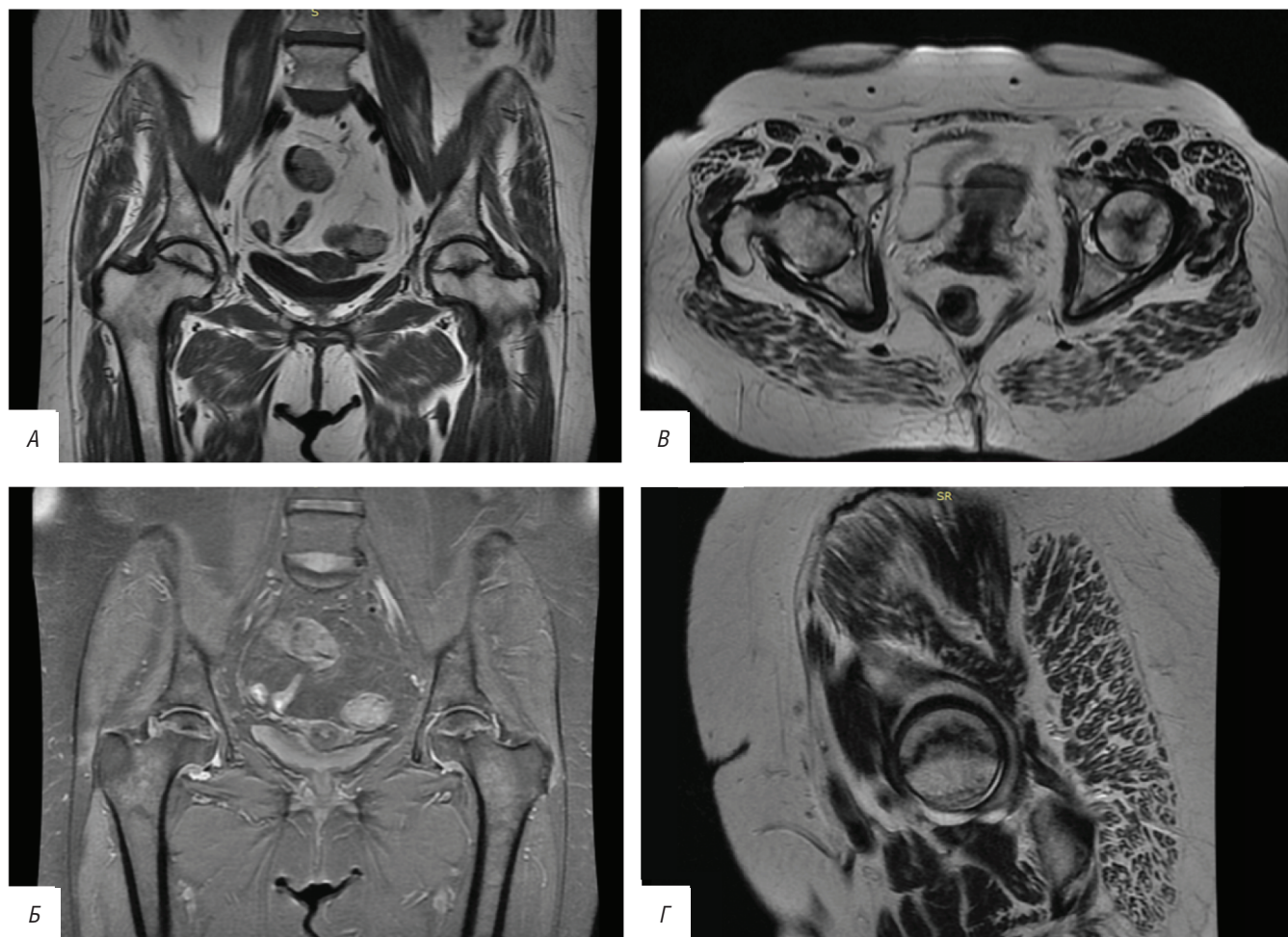


Рис. 2. Пациентка 3. МРТ тазобедренного сустава: А – коронарная проекция, режим FSE T2; Б – коронарная проекция, режим PD FS; В – аксиальная проекция, режим FSE T2; Г – сагиттальная проекция, режим FSE T2. Выявлены остеонекроз головок бедренных костей II стадии, умеренные явления синовита обоих тазобедренных суставов

Ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов от 28.10.2021: признаки остеоартрита коленных суставов; дегенеративная менископатия; небольшой супрапателлярный бурсит; синовит справа и слева (больше справа); лигаментит боковых связок справа и слева (больше справа). УЗИ ТБС: признаки остеоартрита ТБС; трохантерит; тендинит сухожилий задней группы мышц тазобедренной области справа и слева (больше справа).

27.10.2021 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) обоих ТБС: сигнал от костного мозга неоднородный. В головках обеих бедренных костей определяются линейные зоны неоднородного изогипоинтенсивного T1- и T2-сигнала, с четкими неровными контурами, по периферии которых визуализируются незначительные зоны отека костного мозга. Вероятно, имеются фрагменты размерами 3,5×1,5 см в головке правой, 3,8×1,6 см в левой бедренной кости, отделенные от эпифизов периферическими линиями гипоинтенсивного сигнала. В полости суставов отмечается небольшое количество выпота. Сигнал хрящевого компонента суставов неоднородно снижен, гиалиновый хрящ неравномерно истончен. Окружающие мягкие ткани без видимой патологии. Заключение: структурные изменения в головках обеих бедренных костей, наиболее характерные для асептического (аваскулярного) некроза II стадии. Умеренные явления синовита обоих суставов (рис. 2).

При остеоденситометрии от 29.10.2021 отмечено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на уровне шейки бедренной кости (Т-критерий = -2,1) и поясничного отдела позвоночника (Т-критерий = -2,0). При дополнительном сборе анамнеза выяснено, что у матери в возрасте 69 лет был перелом шейки бедренной кости. 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX (fracture risk assessment tool) составил 21%.

В связи с подтверждением диагноза двустороннего ОН головок бедренных костей, а также учитывая наличие низкого уровня кальция и витамина D больной были назначены: кальция карбонат в дозе 1000 мг/сут.; альфакальцидол 0,75 мкг на ночь; витамин D 7000 МЕ ежедневно утром в течение 2 мес.; пентоксифиллин 400 мг 2 раза в день. НПВП в связи с лекарственным гепатитом с низкой биохимической активностью, развившимся, вероятно, на фоне их длительного приема, не назначались. Также больной рекомендована разгрузка ТБС – ходьба на костылях.

Пациентка направлена на госпитализацию с целью внутривенного (в/в) введения илопроста и золендроновой кислоты после коррекции дефицита витамина D и гипокальциемии.

В ноябре 2021 г. больная консультирована травматологом-ортопедом ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Минздрава России: рекомендовано продолжить консервативное лечение, соблюдение ортопедического режима, контроль МРТ ТБС через 3 мес.

В ноябре 2021 г., когда пациентка стала ходить при помощи костылей, значительно усилилась боль в области левого плечевого сустава, нарушился сон из-за боли в левом плечевом суставе и правом ТБС. 15.11.2021 выполнена МРТ левого плечевого сустава: в головке левой плечевой кости определяется зона аваскулярного некроза без импрессионной деформации субхондральной пластины, синовит, общими размерами 27×24×11 мм, окруженная демаркационной линией с выраженным перифокальным отеком костного мозга, распространяющимся на проксимальную треть диафиза; в полости сустава определяется выпот (рис. 3).

МРТ коленных суставов от 02.12.2021: обширные изменения по типу географической карты в латеральном и медиальном мышелках большеберцовой кости с переходом на проксимальную треть диафиза; картина аваскулярного некроза мышелков бедренной и большеберцовых костей; дегенеративное повреждение передней крестообразной связки. Синовит, супрапателлярный бурсит. Остеоартрит коленных суставов II стадии (рис. 4).

Больная была осмотрена фтизиатром в ГБУЗ «Московский городской центр борьбы с туберкулезом» в декабре 2021 г. Выполнен диаскин-тест: получен положительный результат. Пересмотрены данные МРТ ТБС, выполнена КТ органов грудной клетки. Диагноз костного туберкулеза исключен. Рекомендована профилактическая противотуберкулезная терапия (изониазид и рифампицин) в течение 3 мес., однако эти препараты больная начала принимать только в феврале 2022 г.

На основании данных обследования установлен диагноз: Мультифокальный ОН сочетанной этиологии (ассоциированный с коронавирусной инфекцией, снижением МПКТ, лечением ГК). ОН головок бедренных костей II стадии справа, II стадии слева по классификации ARCO. ОН мышелков правой бедренной и обеих большеберцовых костей, стадия II. ОН головки левой плечевой кости, стадия II. Двусторонний остеоартрит коленных суставов II стадии и остеоартрит ТБС II стадии. Трохантерит с обеих сторон, тендинит сухожилий задней группы мышц бедра, боковых связок надколенника. Супрапателлярный бурсит справа, функциональная недостаточность III. Остеопения с преимущественной потерей МПКТ в шейке правой бедренной кости (Т-критерий = $-2,1$ SD). 10-летний риск основных остеопоротических переломов – 21%. Дефицит витамина D.

В декабре больная была госпитализирована в ревматологическое отделение, где проводилась инфузия илопроста 20 мкг/мл 2,5 мл в/в через инфузомат в течение 10 дней; однократно введена золендроновая кислота 5 мг в/в (перед введением проводился контроль уровня общего и ионизированного кальция – показатели в норме); продолжена терапия препаратами кальция карбоната, альфакальцитолом; к лечению добавлен хондроитин сульфат 1000 мг/сут. в комбинации с глюкозамин сульфатом 1000 мг/сут.

После госпитализации боль в суставах уменьшилась незначительно (до 8 баллов по ЧРШ), а через неделю после выписки больная отметила возвращение интенсивного болевого синдрома, в том числе в ночные часы; ходит с помощью ходунков. Пациентка повторно консультирована травматологом, рекомендовано эндопротезирование



Рис. 3. Пациентка 3. МРТ левого плечевого сустава. А – режим T1W TSE; Б – режим T2W FSE; В – режим PDW SPARE. В головке левой плечевой кости определяется зона аваскулярного некроза без импрессионной деформации субхондральной пластины, синовит

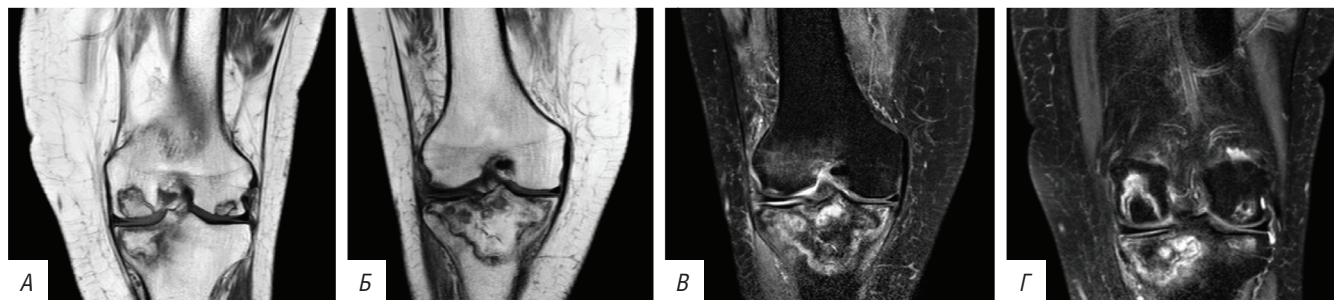


Рис. 4. Пациентка 3. МРТ правого коленного сустава: А, Б – коронарная проекция, режим T1W TSE; В, Г – коронарная проекция, режим PD SPARE. Аvascularный некроз мышелков бедренной и большеберцовых костей правого коленного сустава, дегенеративное повреждение передней крестообразной связки, синовит, супрапателлярный бурсит, признаки остеоартрита

сначала правого, затем левого ТБС. 6.04.2022 выполнено тотальное эндопротезирование правого ТБС. Течение послеоперационного периода без осложнений.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении у пациентки развился мультифокальный ОН с локализацией в головках обеих бедренных костей, мышелке правого бедра, головке левой плечевой кости. Наиболее вероятными причинами развития данного заболевания послужило сочетание нескольких причин: перенесенная коронавирусная инфекция; лечение ГК (дексаметазон); имевшаяся ранее и недиагностированная остеопения; дефицит витамина D. Связь развития ОН с перенесенной коронавирусной инфекцией не вызывает сомнения, поскольку жалобы на боль в области правого ТБС имеют хронологическую связь с COVID-19, до которого пациентка вела активный образ жизни и не испытывала никаких болевых ощущений. При аваскулярном ОН, ассоциированном с приемом ГК, интервал между появлением симптомов, связанных с ОН и приемом ГК, обычно составляет 6–12 месяцев, однако при SARS-CoV-2003 этот интервал оказывается короче (около 2–6 месяцев) [21, 22]. Поэтому в первый год после перенесенной коронавирусной инфекции следует уделять особое внимание жалобам больных со стороны опорно-двигательного аппарата.

Наиболее часто в литературе встречаются описания случаев ОН после тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Развитие ОН в связи с ОРДС описано ещё в 2003 г. после вспышки атипичной пневмонии. Среди 539 больных с тяжелым ОРДС частота ОН составила 39,5% у мужчин и 19,3% у женщин; причем чаще он развивался у пациентов более молодого возраста (в группе от 20 до 49 лет) [23]. В большинстве описанных случаев развитие ОН у больных ОРДС ассоциировалось с применением ГК. В. Zhang и S. Zhang [24] была предложена система стратификации риска развития ОН у пациентов с COVID-19, согласно которой низкий риск имеют больные, не получавшие ГК; средний риск отмечается при получении кумулятивной дозы <2000 мг ГК в течение <1 недели; высокий риск — при получении кумулятивной дозы ≥2000 мг в пересчете на преднизолон в течение ≥1 недели или при проведении в/в пульс-терапии в дозе ≥80 мг/сут. в течение как минимум 3 дней. M.D. McKee и соавт. [25] в 2001 г. показали, что вызвавшая ОН суммарная доза ГК варьировала от 290 до 3300 мг в пересчете на преднизолон. В работе G.M. Shetty [19] она была значительно выше и составляла более 5000 мг в пересчете на преднизолон (табл. 1). В нашем клиническом наблюдении у больной отмечалось легкое течение COVID-19 с минимальным поражением легочной ткани, которое не требовало назначения препаратов данной группы. Однако в связи со стойким болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника в дебюте заболевания пациентка получила суммарно 40 мг дексаметазона, что эквивалентно 266 мг преднизолона. Возможно, это лечение также сыграло неблагоприятную роль в развитии ОН. COVID-19, по-видимому, может увеличить риск ОН даже при отсутствии терапии ГК. Сложно определить время развития ОН после COVID-19, поскольку течение коронавирусной инфекции у нашей пациентки сопровождалось артралгиями

и болью в спине, однако можно предположить, что в марте 2021 г., когда появилась стойкая боль в паховой области, она была связана с поражением кости. В нескольких наблюдениях средняя продолжительность промежутка после COVID-19 до появления ОН составляла 58 дней (во всех случаях применялись ГК) [2]. Описано развитие ОН и при назначении низких доз ГК в случае наличия других факторов риска этой патологии [19].

Важным фактором риска ОН головки бедренной кости является низкая МПКТ. Так, V. Gangji и соавт. [26] продемонстрировали, что III и IV стадии ОН были связаны с 5-кратным увеличением риска остеопороза. Данный механизм развития болезни возможен и у нашей пациентки, у которой выявлено снижение МПКТ до уровня остеопении, а также дефицит витамина D, который мог привести к остеопении. В условиях остеопении и остеопороза в передне-верхнем участке головки бедра могут происходить переломы от «утомления» остеопенических трабекул, что приводит к нарушению кровоснабжения и некрозу костной ткани [27].

Симптомы ОН не специфичны и могут имитировать патологию пояснично-крестцового отдела позвоночника, что и было в нашем клиническом наблюдении, когда пациентка в течение 6 мес. наблюдалась у невролога и терапевта с диагнозом «остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника». Кроме того, выполненная в мае 2021 г. рентгенография ТБС не позволила визуализировать ОН в связи с тем, что рентгенологические признаки на ранних стадиях заболевания неспецифичны или вообще отсутствуют. При малейшем подозрении на ОН необходимо как можно раньше провести МРТ [2]. Это наиболее чувствительный и наименее инвазивный метод для ранней диагностики ОН [28]. Китайскими авторами разработан алгоритм, согласно которому, обследование для исключения ОН следует выбирать в зависимости от дозы применявшихся во время лечения COVID-19 ГК. Так, при появлении симптомов подозрительных на ОН в группе высокого риска развития данного заболевания, МРТ следует проводить через 1, 3, 6, 12, 24 месяца с момента применения ГК, а период наблюдения должен составить 2 года [29]. Диагностировать ОН на ранней стадии очень важно, чтобы снизить тяжесть костной патологии и необходимость хирургического вмешательства. На ранних стадиях (I и II стадии до возникновения коллапса костной ткани) эффективность консервативной терапии может достигать 80%. Кроме консервативной терапии, на ранней стадии ОН применяются также хирургические вмешательства, направленные на сохранение сустава. Компоненты консервативной терапии включают: устранение факторов риска (исключение курения, приема алкоголя, коррекция гиперхолестеринемии); ортопедический режим (ходьба на костылях, ортезы при ОН коленного сустава); методы реабилитации, включая лечебную физкультуру; медикаментозную терапию (бисфосфонаты, деносумаб, в/в введение илопроста, препараты кальция и витамина D); биофизические методы лечения (ударно-волновая терапия, гипербарическая оксигенотерапия); внутрисуставное введение мезенхимальных стволовых клеток [30].

На III и IV стадиях консервативные методы лечения уже не являются предпочтительными, однако лекарственная терапия продолжается для улучшения качества костной ткани [31, 32]. У нашей больной несмотря

на применение всех возможных методов консервативной терапии (золендроновая кислота, в/в введение илоprostа, назначение препаратов кальция и витамина D, антиагрегантов), она не позволила существенно уменьшить боль и улучшить функцию пораженных суставов, что было связано с поздним началом лечения, невозможностью полноценного использования ортопедической коррекции, хронизацией болевого синдрома. В связи с этим больной показано эндопротезирование обоих ТБС.

Говоря о профилактике ОН у пациентов с коронавирусной инфекцией, следует прежде всего проявлять осторожность при решении вопроса о назначении ГК по поводу COVID-19: желательно минимизировать дозу и продолжительность лечения, а также не применять несколько типов ГК у одного пациента [33]. Некоторые авторы для профилактики развития ГК-ассоциированного ОН головки бедра рекомендуют применять витамин Е, однако исследования, демонстрирующие возможность его использования для предотвращения повреждения костной ткани, вызванного ГК, были проведены только на животных [33].

Заключение

После перенесенной коронавирусной инфекции возможно развитие ОН костей, в том числе мультифокального, даже в отсутствии тяжелого течения COVID-19. Требуется настороженность в отношении развития ОН у пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих жалобы на боль в суставах, в том числе постоянного характера, в первые 3 месяца после болезни, когда риск ОН максимален, особенно при наличии соответствующих факторов риска (остеопороз, остеопения, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, применение ГК и другие).

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg.* 2020;15(1):178. doi: 10.1186/s13018-020-01702-w
- 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
- Bagaria V. Usual and unusual musculoskeletal sequelae of COVID 19! *Indian J Orthop.* 2021;55(S2):518-519. doi: 10.1007/s43465-021-00412-7
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Quinaglia T, Shabani M, Breder I, Silber HA, Lima JAC, Spósito AC. Coronavirus disease-19: The multi-level, multi-faceted vasculopathy. *Atherosclerosis.* 2021;322:39-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.009
- Bernard I, Limonta D, Mahal L, Hobman TC. Endothelium infection and dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020;13(1):29. doi: 10.3390/v13010029
- Veyre F, Poulain-Veyre C, Esparcieux A, Monsarrat N, Aouifi A, Lapeze J, et al. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg.* 2020;69:85-88. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.013
- Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, et al. Endothelial cell dysfunction: A major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001634. doi: 10.1183/13993003.01634-2020
- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell.* 2002;3(6):889-901. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00369-6
- Hasan LK, Deadwiler B, Haratian A, Bolia IK, Weber AE, Petrigliano FA. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: Clinician's guide. *Orthop Res Rev.* 2021;13:141-50. doi: 10.2147/ORR.S321884
- Obitsu S, Ahmed N, Nishitsuji H, Hasegawa A, Nakahama K, Morita I, et al. Potential enhancement of osteoclastogenesis by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 protein. *Arch Virol.* 2009;154(9):1457-1464. doi: 10.1007/s00705-009-0472-z
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998;102(2):274-282. doi: 10.1172/JCI2799
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145(4):1835-1841. doi: 10.1210/en.2003-0990
- Weinstein RS, Chen J-R, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1041-1048. doi: 10.1172/JCI14538
- Weinstein RS, Wan C, Liu Q, Wang Y, Almeida M, O'Brien CA, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell.* 2010;9(2):147-161. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x
- Sen R. Management of avascular necrosis of femoral head at pre-collapse stage. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):6. doi: 10.4103/0019-5413.45318
- 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
- Pijnenburg L, Felten R, Javier R-M. Ostéonécroses aseptiques, une revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà. *Rev Médecine Interne.* 2020;41(1):27-36. doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.332
- Zhang N-F, Li ZR, Wei H-Y, Liu Z-H, Hernigou P. Steroid-induced osteonecrosis: The number of lesions is related to the dosage. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90-B(9):1239-1243. doi: 10.1302/0301-620X.90B9.20056

22. Aaron RK, Voisinnet A, Racine J, Ali Y, Feller ER. Corticosteroid-associated avascular necrosis: dose relationships and early diagnosis: *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1240(1):38-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06218.x
23. 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 Jt J.* 2014;96-B(2):259-262. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31935
24. Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-induced osteonecrosis in COVID-19: A call for caution. *J Bone Miner Res.* 2020;35(9):1828-1829. doi: 10.1002/jbmr.4136
25. McKee MD, Waddell JP, Kudo PA, Schemitsch EH, Richards RR. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: A report of 15 cases. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2001;164(2):205-206.
26. 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
27. Угнивенко ВИ. Асептический некроз головки бедренной кости [Ugnivenko VI. Aseptic necrosis of the femoral head (In Russ.)]. URL: <http://www.rusmedserv.com/orthopaedics/necr.htm> (Accessed: 22nd March 2022).
28. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev.* 2019;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036
29. Bone Circulation and Osteonecrosis Professional Committee Shockwave Medical Specialty Committee of Chinese Research Hospital Association null. [Expert consensus on prevention and treatment strategies for osteonecrosis of femoral head during the prevention and control of novel coronavirus pneumonia (2020)]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo Xiu fu Chongjian Waike Zazhi.* 2020;34(8):1031-1035. doi: 10.7507/1002-1892.202003068
30. Шостак НА, Клименко АА, Демидова НА, Андрияшкна ДЮ, Ратьев АП, Чирков АВ, и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: хирургические и консервативные методы лечения (часть 2). *Лечебное дело.* 2021;(4):4-16. [Shostak NA, Klimenko AA, Demidova NA, Andriyashkina DYU, Ratiev AP, Chirkov AV, et al. Osteonecrosis of the femoral head, unrelated to injury: Surgical and conservative methods of treatment (part 2). *Lechebnoe delo.* 2021;(4):4-16 (In Russ.)] doi: 10.24412/2071-5315-2021-12387
31. Osmani F, Thakkar S, Vigdorichik J. The utility of conservative treatment modalities in the management of osteonecrosis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2017;75(3):186-192.
- Асептический некроз костей (остеонекроз). Клинические рекомендации. [Aseptic bone necrosis (osteonecrosis). Clinical recommendations (In Russ.)]. URL: ator.su/storage/app/media/osteonekroz.docx (Accessed: 22nd March 2022).
32. Tang C, Wang Y, Lv H, Zhenpeng Guan Z, Jin Gu J. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment. *Lancet.* 2020;395(10239):1759-1760. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30749-2

Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Демидова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
Андрияшкина Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
Бабадаева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
Кондрашов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
Саакян Ю.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>