

<https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.2.3>

УДК: 617.3

Тип статьи: Случаи из практики / Clinical cases



Аваскулярный остеонекроз у молодой пациентки, перенесшей новую коронавирусную инфекцию

Т.В. Кирсанова¹, А.Д. Мешков^{2,*}, Т.М. Маневич², М.А. Лысенко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает демонстрировать возможные осложнения уже после выздоровления. Одним из таких осложнений является аваскулярный остеонекроз, который может привести к разрушению кости и инвалидизации пациента. Случаи развития остеонекроза, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, были зарегистрированы во время и после эпидемии атипичной пневмонии в 2003 году. По-видимому, они также характерны для инфекции COVID-19. Следует иметь в виду, что угроза развития остеонекроза сохраняется у всех пациентов, вылечившихся от инфекции COVID-19, особенно у тех, кто получал терапию глюкокортикоидами.

Мы описываем случай развития некроза кости у соматически здоровой молодой женщины без дополнительных факторов риска с нетяжелым течением COVID, которая получала коротким курсом глюкокортикоиды.

Это первый описанный случай COVID-индуцированного остеонекроза в нашей стране, хотя ввиду широкомасштабного использования глюкокортикоидов таких случаев наверняка больше. Ранняя диагностика важна для предотвращения прогрессирования заболевания, в связи с чем необходима клиническая настороженность у всех пациентов с COVID-19. Рекомендуется серьезно относиться к боли в костях и крупных суставах после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: аваскулярный некроз кости, остеонекроз, новая коронавирусная инфекция, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Мешков А.Д., Маневич Т.М., Лысенко М.А. Аваскулярный остеонекроз у молодой пациентки, перенесшей новую коронавирусную инфекцию. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2022;12(2):32–39. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.2.3>

Поступила в редакцию: 04.04.2022

Принята к публикации: 05.08.2022

Online first: 08.08.2022

Опубликована: 30.09.2022

* Автор, ответственный за переписку

Avascular osteonecrosis in a young patient with a novel coronavirus infection

Tatiana V. Kirsanova¹, Alexey D. Meshkov^{2,*}, Tatiana M. Manevich², Marina A. Lysenko³

¹«National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Volgograd Regional Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

ABSTRACT

COVID-19 continues demonstrating possible complications after recovery. One of these complications is avascular osteonecrosis, which can lead to bone destruction and patient disability. Cases of the development of osteonecrosis associated with coronavirus infection were widely reported during and after the SARS epidemic in 2003. They also appear to be common in COVID-19 infection. All patients who have recovered from COVID-19 infection, especially who received glucocorticoids, are threaten of osteonecrosis development.

We describe a case of bone necrosis in a healthy young woman without additional risk factors with a mild course of COVID, who received a short course of glucocorticoids.

This is the first described case of COVID-induced osteonecrosis in our country, although due to the large-scale use of glucocorticoids, there are probably more such cases. Early diagnosis is important to prevent disease progression. Therefore, clinical alertness is necessary in all patients with COVID-19.

Keywords: avascular osteonecrosis, novel coronavirus infection, COVID-19

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kirsanova T.V., Meshkov A.D., Manevich T.M., Lysenko M.A. Avascular osteonecrosis in a young patient with a novel coronavirus infection. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)*. 2022;12(2):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.47529/2223–2524.2022.2.3>

Received: 4 April 2022

Accepted: 5 August 2022

Online first: 8 August 2022

Published: 30 September 2022

*Corresponding author

1. Введение

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, которое характеризуется различными клиническими проявлениями от асимптомного течения до тяжелой пневмонии с последующим развитием синдрома множественных органных дисфункций [1]. В последнее время появляются публикации об отдаленных последствиях COVID-19, которые продолжаются в течение недель или месяцев после того, как пациент уже выздоровел от новой коронавирусной инфекции, куда относят и синдром Гийена — Барре, и различные проявления кардиомиопатии, и отсроченные тромботические осложнения, и длительно сохраняющуюся сенсорную дисфункцию [2, 3]. Некоторые ученые предлагают использовать термин «длительный» или «затяжной» COVID в связи с тем, что последствия инфекции имеют непосредственное отношение к COVID и встречаются значительно чаще, чем в общей популяции. Кроме того, обилие применяемых препаратов, в том числе глюкокортикостероидов (ГКС), может стать предрасполагающим фактором для развития осложнений.

Во время эпидемии атипичной пневмонии 2003 года впервые было отмечено, что ГКС могут уменьшить воспалительную инфильтрацию легких в остром периоде, однако более длительное их применение (особенно в высоких дозах) связано с серьезными побочными эффектами [4]. В исследовании Хие и соавт. (2005) у 23,1 % (18 из 78) китайских пациентов с атипичной пневмонией развился аваскулярный остеонекроз (ОН) головки бедренной кости. Данное осложнение в основном было связано с использованием высоких доз ГКС [5]. Однако до сих пор нет единого мнения о дозировке и продолжительности приема стероидов, необходимых для развития ОН. Некоторые авторы сообщают о кумулятивной дозе преднизолона или его эквивалента 2000 мг [6], другие исследования показали, что минимальная доза, способная индуцировать развитие ОН меньше, — всего 700 мг [7], тогда как средняя доза стероидов в эквиваленте преднизолона составляла 850 мг [8]. Однако в большинстве исследований при анализе взаимосвязи между ГКС и ОН влияние других факторов игнорировалось, хотя их вклад представлялся очевидным: длительность иммобилизации, наличие остеопороза и т. д.

ОН, также известный как костный инфаркт, асептический или атравматический некроз кости, представляет собой полиэтиологический патологический процесс, характеризующийся нарушением костного кровоснабжения с последующей гибелью костных клеток и инфарктом костного мозга, приводящий к механическому разрушению кости.

Мы описываем случай развития ОН у соматически здоровой молодой женщины без дополнительных факторов риска с нетяжелым течением COVID, которая получила 817 мг эквивалентных преднизолону ГКС.

Это первый описанный случай COVID-индуцированного ОН в нашей стране, хотя ввиду широкомасштабного использования ГКС таких случаев наверняка больше. Ранняя диагностика ОН важна для предотвращения прогрессирования заболевания. Кроме того, самый частый вариант ОН поражает головку бедренной кости, когда при диагностике на ранних стадиях этого процесса возможно полностью обратить процесс. В связи с чем необходима клиническая настроенность на ОН у всех пациентов с COVID.

Пациентка Л., 43 года, без хронических заболеваний, постоянного приема препаратов, ИМТ 22,6 мг/м².

04.10.2020 г. почувствовала общее недомогание, отметила появление стоматита, в связи с чем выполнен ПЦР-тест на коронавирус, получен положительный результат. В течение трех дней отмечала повышение температуры до субфебрильных цифр, на пятые сутки — аносмия. Получала противовирусную (арбидол, ингавирин), антибактериальную (азитромицин) и антикоагулянтную (апиксабан) терапию. 16.10.2020 г. на КТ выявлено поражение легких до 25 % (при этом одышки, кашля, респираторных проявлений не было, сатурация 96 %).

На 18-е сутки появилась общая слабость, отсутствие аппетита, лихорадка до 38 °С в течение двух дней, к терапии был добавлен левофлоксацин. С 20.10.2020 г. назначен на 7 дней дексаметазон 8 мг два раза в день внутримышечно с последующим переходом на метилпреднизолон 4 мг — 14 дней.

30.10.2020 г. отметила улучшение самочувствия, однако на следующие сутки в ночное время появились резкие, мучительные боли в коленных суставах с обеих сторон, боли в большеберцовых (по всей длине) и бедренных (нижней трети) костях, так же с обеих сторон. Кетопрофен внутримышечно без эффекта. Стала невозможна опора на ноги в связи с усилением болей при попытках подъема. К утру боль регрессировала самостоятельно, в течение дня боль в суставах и костях отсутствовала, ходьба без боли. Однако ночью вновь ухудшение, улучшение утром, суммарно подобные эпизоды повторялись три раза, так же в ночное время, с такой же интенсивностью болей и продолжительностью. 4.10.2020 г. пациентка отметила появление боли и чувства «распираания» в коленных суставах, боли в большеберцовых костях при ходьбе, так же с двух сторон (по всей длине), при сгибании (приседании на стул или подъеме из положения сидя), усилилась боль ниже коленной чашечки. Стал невозможен подъем без посторонней помощи. В горизонтальном положении боли уменьшались.

Продолжала принимать антикоагулянтную терапию и нестероидные противовоспалительные препараты, однако болевой синдром сохранялся на прежнем уровне. 4.12.2020 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 1–3): картина инфарктов костного мозга в бедренных и большеберцовых костях, симметрично справа и слева. К этому времени похудела на 8 кг, отметила уменьшение мышечной массы ног. Назначено подробное обследование для поиска причины асептических некрозов. Рентгенография таза — без патологии, показатели денситометрии в пределах нормы, общий анализ крови, ферменты печени, паратгормон, кальций общий и ионизированный, креатинин, общий белок, белковые фракции, витамин D, липидный спектр, гликированный гемоглобин, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор Нер 2, антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину (класса IgG и IgM), волчаночный антикоагулянт, маркеры тромбинемии без существенных отклонений, отмечалось повышение С-реактивного белка до 15 мг/л с последующей нормализацией. Общий



Рис. 1. МРТ в динамике, правая большеберцовая кость
Fig. 1. MRI in dynamics, right tibia

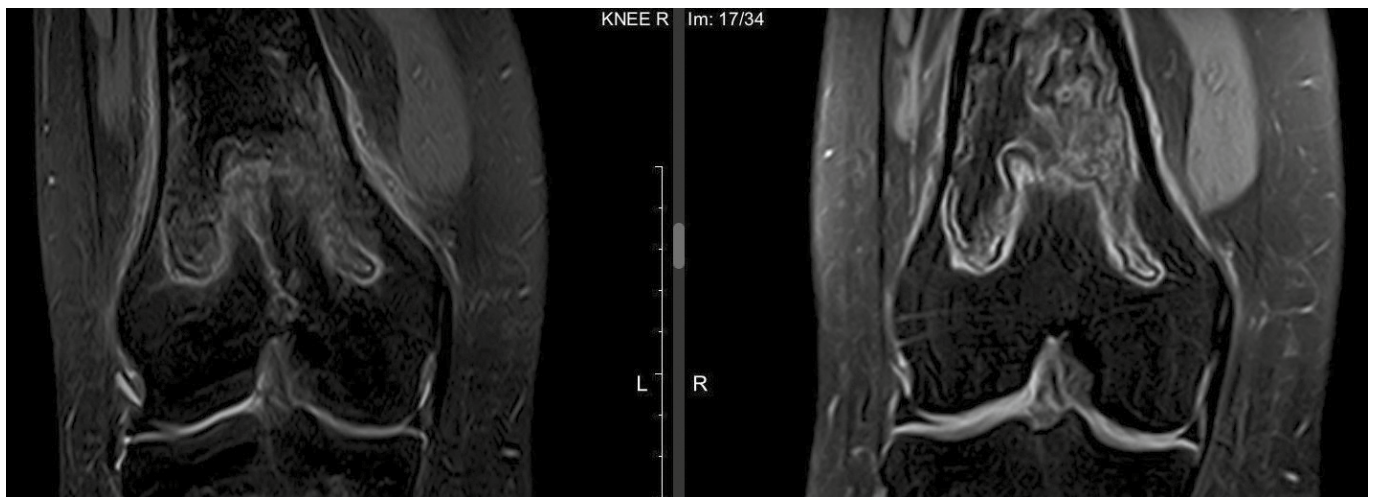


Рис. 2. МРТ в динамике, правая бедренная кость
Fig. 2. MRI in dynamics, right femur

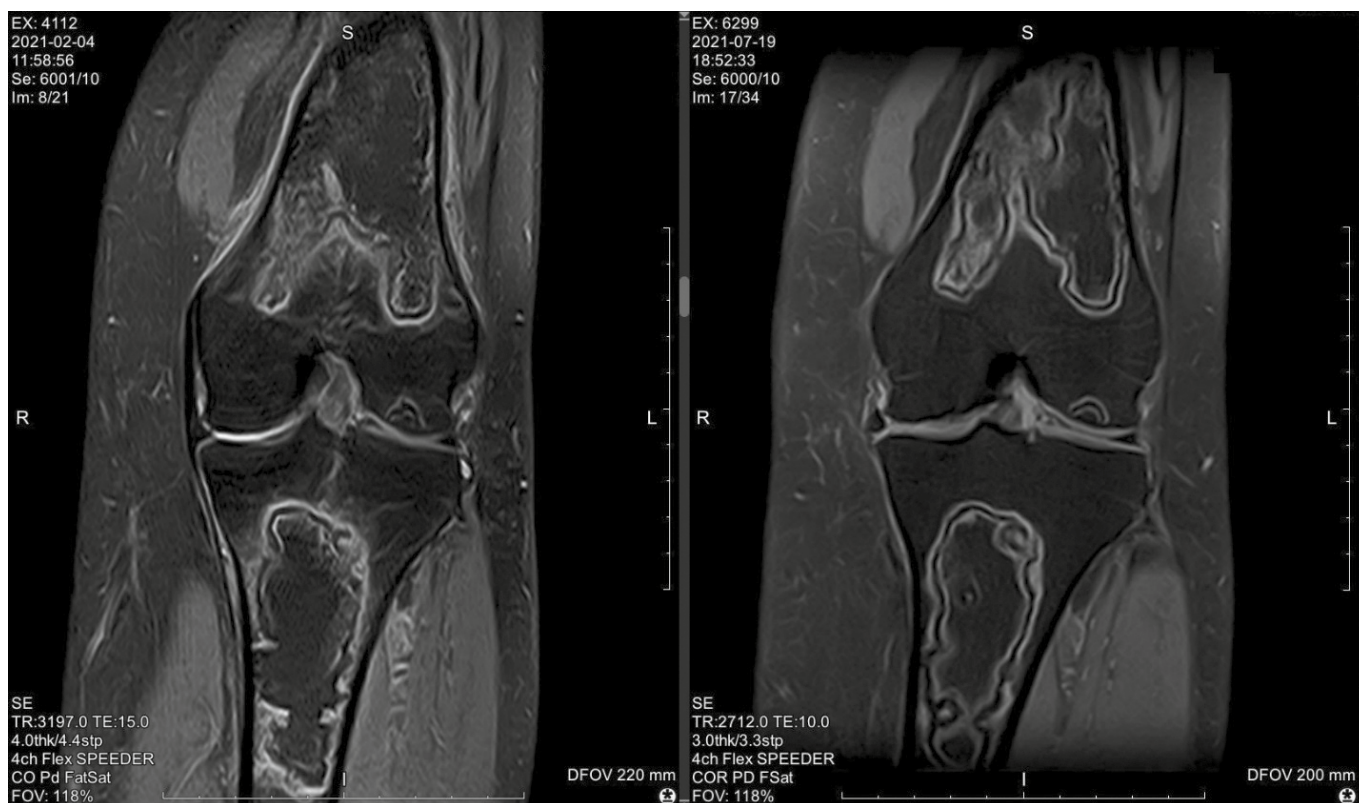


Рис. 3. МРТ в динамике, левый коленный сустав
Fig. 3. MRI in dynamics, left knee joint

анализ мочи, маркеры гепатитов В, С, ВИЧ-инфекции также в пределах нормы. Сцинтиграфия костей всего скелета с технецием — повышенное накопление радиофармпрепарата в области коленных суставов с обеих сторон; ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей — без патологии.

С 02.01.2021 г. начато лечение (алпростадил 40 мкг курсами, терипаратид 20 мкг в день, продолжено лечение аписабаном и препаратами витамина D₃, кальция). Боли сохранялись. При введении алпростадил в большеберцовых костях и коленных суставах ощущались «выкручивающие» боли в течение часа, затем регрессировали. В феврале 2021 г. консультация травматолога-ортопеда, рекомендованы PRP-терапия и гиалуроновая кислота в коленные суставы и связки надколенника один раз в неделю, суммарно три инъекции. Отметила постепенное уменьшение боли в области собственной связки надколенника и чувства распирания в коленных суставах. В конце марта уменьшились боли при ходьбе, вставании и приседании на стул, стала заметна положительная динамика. Добавлен общий массаж, начато посещение тренажерного зала, гипербарическая оксигенация. В начале мая боль полностью регрессировала, однако появились «простреливающие» локальные боли по всей поверхности большеберцовых костей независимо от положения тела продолжительностью 2–4 мин, до 20 раз в день. При приеме габапентина улучшение. В сентябре 2021 г. болей

в суставах, костях нет, за исключением кратковременных эпизодов «простреливающих» болей. При подъеме по лестнице — крепитация в коленных суставах, а также «неуверенность» в них, болей при спуске нет. Боль в коленных суставах появляется в положении глубокого приседа. При непродолжительных прогулках отмечает чувство тяжести в области коленных суставов. Продолжена прежняя лекарственная терапия, массаж, посещение тренажерного зала. При МРТ в динамике (рис. 1–3) отмечено уменьшение зоны перифокального отека, однако размеры зон некрозов остались прежними.

2. Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует развитие ОН у молодой и соматически здоровой пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию. Пациентка получала ГКС, а всесторонне обследование позволило сделать вывод о том, что это был единственный фактор риска, кроме самой коронавирусной инфекции, для развития данного осложнения. До сих пор считается, что применение ГКС является одной из наиболее частых причин развития ОН. В исследовании 1199 случаев ОН частота развития данного осложнения после приема ГКС колебалась от 21 до 37 % [9] и была частично связана с сопутствующими заболеваниями [10, 11].

Хотя патогенез ОН неизвестен, было описано несколько возможных механизмов. Один из них

характеризуется резким увеличением циркулирующих липидов, что приводит к микроэмболиям в артериях, кровоснабжающих кость [12]. Другой заключается в том, что увеличение размера и количества адипоцитов костного мозга в компартменте костномозговой полости, прилежащей к эпифизу, способствует блокированию венозного оттока [13]. Другая теория предполагает ГКС-индуцированные изменения в венозных эндотелиальных клетках, что приводит к венозному полнокровию, повышению внутрикостного давления и итоге ОН [14].

Считается, что пациенты, длительно леченные высокими дозами ГКС, по-видимому, подвергаются наибольшему риску развития ОН, но у этих пациентов часто есть и другие факторы риска. Однако ОН не возникает в результате кратковременного приема этих препаратов.

Большинство исследований показали, что у пациентов, леченных преднизолоном в дозах менее 15–20 мг/день, риск ГКС-индуцированного ОН почти отсутствовал. В популяционном исследовании, включившем почти 100 000 пациентов, однократно получивших болюс ГКС, частота ОН составила 0,13 % [15]. Однако по сравнению с пациентами, которые не получали такой болюс, относительный риск составлял 1,60 (1,34–1,84 при 95 % доверительном интервале). В небольшой группе пациентов с системной красной волчанкой и ОН, получавших более высокие дозы ГКС, у 93 % доза преднизолона превышала 40 мг/день и в 100 % — 20 мг/день [16]. Интересно, что единственным клиническим обнаружением, которое отличало пациентов с ОН от пациентов без этого осложнения, было появление признаков медикаментозного гиперкортицизма (86 % vs 15 %).

Было высказано предположение, что начальная доза ГКС может быть более важной, чем общая доза или продолжительность терапии [17].

Помимо отсутствия единого мнения о дозировке и продолжительности приема стероидов, необходимых для развития ОН, существуют разногласия относительно времени после приема ГКС до развития симптомов ОН. В литературе имеются описания развития ОН через два года после их применения [6], самый поздний случай задокументирован спустя семь лет после перенесенной атипичной пневмонии [19]. McKee и соавт. сообщают о среднем периоде, необходимом для реализации ОН, в 16,6 месяца (диапазон 6–33 месяца) [8]. Другие авторы при обсуждении сроков развития ОН после приема ГКС в «доковидную» эру также демонстрируют интервал в 6 месяцев [19, 20]. В индийской серии из четырех случаев развития ОН после перенесенной COVID-инфекции средняя продолжительность составила 58 дней (диапазон 45–67 дней) [21].

В любом случае столь раннее развитие ОН после применения относительно малых доз ГКС ставит под сомнение прямую связь с применением стероидов. В нашем случае кумулятивная доза стероидов составила 817 мг, а первые клинические признаки ОН развились

через 26 дней после диагностики новой коронавирусной инфекции и через 10 дней после инициации терапии ГКС, что противоречит данным «доковидной» литературы, которая показывает, что обычно для развития ОН после воздействия стероидов требуется от 6 месяцев до года. Возможно, при вирусной инфекции COVID-19 у пациентов выше чувствительность к развитию ОН и при меньшей кумулятивной дозе стероидов.

Как мы уже отмечали, ОН довольно часто регистрировался у пациентов с атипичной пневмонией, с частотой от 5 до 58 %, и возникал независимо от лечения кортикостероидами [22–25]. В большинстве этих случаев поражалась головка бедренной кости, хотя также описаны ОН головки плечевой, таранной и пяточной костей [23]. Однако здесь можно выделить и другую общую черту атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV1, и новой коронавирусной инфекции: оба этих состояния характеризуется выраженной гиперкоагуляцией. Известно, что инфекция SARS-CoV1 может индуцировать экспрессию гена TRIM55 убиквитинлигазы E3 в гладкомышечных клетках сосудов, что связано с избыточной агрегацией лейкоцитов и воспалением кровеносных сосудов [26]. Сочетание гиперкоагуляции, агрегации лейкоцитов и воспаления сосудов может нарушить кровоток в микроциркуляторном русле костей или привести к тромбозу более крупных сосудов, что будет способствовать развитию ОН.

Так называемая «сосудистая» гипотеза развития ОН получила широкое распространение еще 20 лет назад. Развитие микротромбозов как результат повреждения эндотелиальных клеток приводит к нарушению питания кости дистальнее места обструкции артерии [27]. Veure и соавт. описали развитие распространенного тромбоза бедренной артерии у 24-летнего мужчины с нетяжелым COVID-19, который в течение месяца жаловался на боли в бедре [28]. У пациента был обнаружен не только тромбоз бедренной, но и задней большеберцовой и подколенной артерии. К сожалению, пациенту не было выполнено МРТ и не исследованы костные структуры, тогда как не исключена вероятность и обнаружения ОН. Юноше была выполнена тромбэктомия и назначена антикоагулянтная терапия, в результате которой пациент выздоровел.

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева через белок ангиотензинпревращающего фермента II, который экспрессируется эндотелиальными клетками и приводит к их активации. Также имеются описания значительного увеличения уровня фактора фон Виллебранда, которое, как предполагается, было вызвано активацией эндотелия. [29]. Varga и соавт. сообщили о «полиорганном эндотелиите» пациентов с COVID-19 при патолого-анатомическом исследовании [30]. Также целым рядом авторов описано повреждение эндотелиальных клеток с развитием генерализованной тромботической микроангиопатии [31]. Воспалительные эффекты цитокинов являются еще одним фактором,

способствующим повреждению эндотелиальных клеток и последующему тромбозу [32].

Мы полагаем, что в нашем случае именно коронавирусная инфекция стала основным и достаточным фактором риска для развития ОН у молодой здоровой женщины. Наши данные косвенно подтверждаются увеличением частоты стресс-переломов костной ткани у спортсменов во время пандемии [33, 34]. Возможно, это отчасти связано с увеличением длительности и интенсивности тренировок во время локдауна или быстрым возвращением к нагрузкам после вынужденного перерыва, однако нельзя исключить вероятность ишемии кости, развивающуюся во время и сохраняющуюся после инфекции, как основную причину такого феномена.

Целью лечения ОН является купирование или уменьшение болевого синдрома, а также замедление прогрессирования заболевания, предотвращение коллапса кости и восстановление функции суставов. Для лечения ОН доступно множество вариантов — от консервативных, медикаментозных, до хирургических, но стандартизованного протокола до сих пор не существует. Различные методы лечения, апробированные в прошлом, включая илопрост, синтетические аналоги простагландина E1 и нифедипин, не показали значительных преимуществ [35], однако обсудив возможности и шансы с пациенткой, мы все-таки инициировали терапию алпростадиллом.

Об успешном использовании бисфосфонатов для лечения ОН у взрослых впервые сообщили Agarwala и соавт. [36]. Авторы показали, что бисфосфонаты не только дают хороший клинический результат, но также замедляют прогрессирование заболевания и необходимость

хирургического вмешательства. В настоящее время бисфосфонаты считаются одним из стандартов лечения ОН. Однако замедление резорбции некротизированной кости с помощью бисфосфонатов при лечении ОН не имеет однозначных доказательств. Энтузиазм по поводу использования бисфосфонатов уменьшился сообщениями о развитии ОН челюсти на фоне терапии [37].

Кроме того, двухлетнее рандомизированное исследование, в котором пациенты с ОН получали либо бисфосфонат перорально, либо плацебо, не обнаружило значительной разницы в результатах между этими двумя группами [38]. У 21 из 32 пациентов, получавших бисфосфонаты, рентгенологически отмечено прогрессирование ОН, а метаанализ, включивший пять исследований и 329 пациентов, показал, что терапия бисфосфонатами существенно не уменьшала прогрессирование до коллапса [39].

С учетом данных литературы и нашего опыта по лечению остеопоретических переломов у пациентов, длительно принимающих ГКС, а также единичным описаниям эффективности лечения рекомбинантным человеческим паратиреоидным гормоном при стрессовых повреждениях костной ткани в спорте, мы начали с терапии терипаратидом [40, 41].

В настоящее время в связи с отсутствием большого количества данных о последующем наблюдении за пациентами важна ранняя диагностика ОН, поскольку только на ранних стадиях можно предотвратить последующий коллапс кости. Таким образом, рекомендуется серьезно относиться к боли в костях и крупных суставах после COVID-19, чтобы не пропустить ОН.

Вклад авторов:

Кирсанова Татьяна Валерьевна — сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование.

Мешков Алексей Дмитриевич — сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование.

Лысенко Марина Анатольевна — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Маневич Татьяна Михайловна — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Authors' contributions:

Tatiana V. Kirsanova — collection and processing of material, article text writing, editing.

Alexey D. Meshkov — collection and processing of material, article text writing, editing.

Marina A. Lysenko — collection and processing of material, article text writing.

Tatiana M. Manevich — collection and processing of material, article text writing.

Список литературы / References

1. Chalmers J.D., Crichton M.L., Goeminne P.C., Bin Cao, Humbert M., Shteinberg M., et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur. Respir. J.* 2021;57(4):2100048. <https://doi.org/10.1183/13993003.00048-2021>
2. Leung T.Y.M., Chan A.Y.L., Chan E.W., Chan V.K.Y., Chui C.S.L., Cowling B.J., et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):2190–2199. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1825914>
3. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ* 2020;370:m2815. doi:10.1136/bmj.m2815
4. Auyeung T.W., Lee J.S.W., Lai W.K., Choi C.H., Lee H.K., Lee J.S., et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was as-

sociated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J. Infect.* 2005;51(2):98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.09.008>

5. 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. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-5>

6. Jones J.P. Osteonecrosis. In: Koopman W.J., ed. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 14th edn. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, pp. 2143–2164.

7. Anderton J.M., Helm R. Multiple joint osteonecrosis following short-term steroid therapy. Case report. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1982;64:139–141. <https://doi.org/10.2106/00004623-198264010-00020>

8. McKee M.D., Waddell J.P., Kudo P.A., Schemitsch E.H., Richards R.R. Osteonecrosis of the femoral head in men follow-

ing short-course corticosteroid therapy: a report of 15 cases. *CMAJ*. 2001;164(2):205–206.

9. **Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, Harada Y, Ohtori S, Kamikawa K, et al.** Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2023–2028. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker277>

10. **Gladman D.D., Chaudhry-Ahluwalia V., Ibañez D., et al.** Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2001;28(10):2226–2229.

11. **Kamen D.L., Alele J.D.** Skeletal manifestations of systemic autoimmune diseases. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010;17(6):540–545. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328340533d>

12. **Jones J.P. Jr.** Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop. Clin. North Am.* 1985;16(4):595–633.

13. **Solomon L.** Idiopathic necrosis of the femoral head: pathogenesis and treatment. *Can. J. Surg.* 1981;24(6):573–578.

14. **Nishimura T, Matsumoto T, Nishino M, Tomita K.** Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. *Clin. Orthop. Relat. Res* 1997;334:37–42.

15. **Dilisis M.F.** Osteonecrosis following short-term, low-dose oral corticosteroids: a population-based study of 24 million patients. *Orthopedics*. 2014;37(7):e631–e636. <https://doi.org/10.3928/01477447-20140626-54>

16. **Zizic T.M., Marcoux C., Hungerford D.S., Dansereau J.V., Stevens M.B.** Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med* 1985;79(5):596–604. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90057-9)

17. **Abeles M., Urman J.D., Rothfield N.F.** Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Arch. Intern. Med* 1978;138(5):750–754.

18. **Zhao F.C., Guo K.J., Li Z.R.** Osteonecrosis of the femoral head in SARS patients: seven years later. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2013;23(6): 671–677. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1054-4>

19. **Mirzai R., Chang C., Greenspan A., Gershwin M.E.** The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J. Asthma*. 1999;36(1):77–95. <https://doi.org/10.3109/02770909909065152>

20. **Assouline-Dayyan Y., Chang C., Greenspan A., Filella X., Trejo O, de la Red G., et al.** Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):94–124. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33724>

21. **Agarwala S.R., Vijayvargiya M., Pandey P.** Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242101>

22. **Hong N., Du X.K.** Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Radiol.* 2004;59(7):602–608. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2003>

23. **Griffith J.F.** Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2011;15(5):554–560. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1293500>

24. **Lau E.M.C., Chan F.W.K., Hui D.S.C., Wu A.K.L., Leung P.C.** Reduced bone mineral density in male severe acute respiratory syndrome (SARS) patients in Hong Kong. *Bone*. 2005;37(3):420–424. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.04.018>

25. **Disser N.P., De Micheli A.J., Schonk M.M. et al.** Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2020;102(14):1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>

26. **Gralinski L.E., Ferris M.T., Aylor D.L., Whitmore A.C., Green R., Frieman M.B., et al.** Genome wide identification of SARS-CoV susceptibility loci using the collaborative cross. *PLoS Genet*. 2015;11(10):e1005504. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005504>

27. **Kerachian M.A., Harvey E.J., Cournoyer D., Chow T.Y.K., Séguin C.** Avascular Necrosis of the Femoral Head: Vascular Hypotheses. *Endothelium*. 2006;13(4):237–244. <https://doi.org/10.1080/10623320600904211>

28. **Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A., Monsarrat N., Aouifi A., Lapeze J., Chatelard P.** Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Ann. Vasc. Surg.* 2020;69:85–88. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.013>

29. **Escher R., Breakey N., Lämmle B.** Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis Research*. 2020;190:62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>

30. **Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., et al.** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

31. **Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., et al.** Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(2):120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

32. **Huertas A., Montani D., Savale L., Pichon J., Tu L., Parent F., et al.** Endothelial cell dysfunction: a major player in SARSCoV-2 infection (COVID-19)? *Eur. Respiratory Soc.* 2020;56(1):2001634. <https://doi.org/10.1183/13993003.01634-2020>

33. **Mangwani J., Boksh K., Houchen-Wolloff L., Asif A., Mangwani N.** Stress Fractures: A Growing Concern during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Foot and Ankle Surgery (Asia Pacific)*. 2021;8(2):80–85. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10040-1157>

34. **Безуглов Э.Н., Любушкина А.В., Кирсанова Т.В.** Стрессовые повреждения костной ткани в спорте. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. **Bezuglov E.N., Lyubushkina A.V., Kirsanova T.V.** Stress injuries of bone tissue in sports. Moscow: GEO-TAR-Media Publ; 2021 (In Russ.).

35. **Agarwala S., Shah S., Joshi V.R.** The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009;91(8):1013–1018. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.91B8.21518>

36. **Agarwala S., Banavali S.D., Vijayvargiya M.** Bisphosphonate combination therapy in the management of Postchemotherapy avascular necrosis of the femoral head in adolescents and young adults: a retrospective study from India. *J. Glob. Oncol* 2018;4:1–11. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00083>

37. **Gupta S., Gupta H., Mandhyan D., Srivastava S.** Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl. J. Maxillofac Surg.* 2013;4(2):151–158. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.127643>

38. **Chen C.H., Chang J.K., Lai K.A., Hou S.-M., Chang C.-H., Wang G.-J.** Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1572–1578. <https://doi.org/10.1002/art.33498>

39. **Yuan H.F., Guo C.A., Yan Z.Q.** The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis of randomized control trials. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):295–299. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3317-5>

40. **Aspenberg P., Johansson T.** Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop.* 2010;81(2):234–236. <https://doi.org/10.3109/17453671003761946>

41. **Gende A., Thomsen T.W., Marcussen B., Hettrich C.** Delayed-Union of Acetabular Stress Fracture in Female Gymnast: Use of Teriparatide to Augment Healing. *Clin. J. Sport Med.* 2020;30(5):e163–e165. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000739>

Информация об авторах:

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., в.н.с. Института анестезиологии реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, улица Академика Опарина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X> (+7 (926) 248-45-60; A_Tatya@mail.ru)

Мешков Алексей Дмитриевич*, к.м.н., с.н.с. лаборатории заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108> (+7 (916) 174-42-04; alexeymeshkov@mail.ru)

Маневич Татьяна Михайловна, к.м.н., зав. отделением гериатрической неврологии Российского геронтологического научного центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 129226, Россия, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-1068> (+7 (903) 675-88-02; maneich_tm@rgnkc.ru)

Лысенко Марина Анатольевна, к.м.н., зав. медицинским реабилитационным отделением для взрослых с соматическими заболеваниями ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 78 (+7 (903) 413-60-55; lysenko-ma@vokod34.ru)

Information about the authors:

Tatiana V. Kirsanova, M.D., Ph.D., Leading Researcher of Institute of anesthesiology-resuscitation and transfusiology, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, 4 Ac. Oparina str., Moscow, 117997, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6125-590X> (+7 (926) 248-45-60; A_Tatya@mail.ru)

Alexey D. Meshkov*, M.D., Ph.D., Senior Researcher of the Laboratory of diseases of the musculoskeletal system, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, 16 1-st Leonova str., Moscow, 129226, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-0108> (+7 (916) 174-42-04; alexeymeshkov@mail.ru)

Tatiana M. Manevich, M.D., Ph.D., neurologist, Head of Neurological geriatric department of Russian Gerontology Research and Clinical Center, 16 1-st Leonova str., Moscow, 129226, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-1068> (+7 (903) 675-88-02; maneich_tm@rgnkc.ru)

Marina A. Lysenko, M.D., Ph.D., Head of Rehabilitation department for adults with somatic deceases, Volgograd Clinical Regional Oncology Center, 78 Zemlyachki str., Volgograd, 400138, Russia (+7 (903) 413-60-55; lysenko-ma@vokod34.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author