

ОСТЕОНЕКРОЗ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19. МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Теодозова.Э.Л.¹. Хомутова Е.Ю.^{1,2}

1-ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России; 644099 Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация

2-БУЗОО “Областная клиническая больница”, Омск; 644111 Омск, ул. Березовая, 3, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку:

Теодозова Элина Леонидовна – врач ординатор кафедры лучевой диагностики ОмГМУ. E-mail: telapiya@list.ru, тел.89081105823. ORCID 0000-0003-2035-1943

Резюме

Феномен постковидных осложнений опорно-двигательного аппарата становится серьезной ортопедической проблемой в настоящее время. Одним из таких осложнений является остеонекроз трубчатых костей. Остеонекроз— тяжелое заболевание, вызванное нарушением кровоснабжения участка кости, с последующим развитием деформации суставных поверхностей в местах поражения. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мыщелки бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости. В данной работе приводится несколько опубликованных клинических случаев остеонекроза у пациентов после COVID-19, а также рассматриваются методы лучевой диагностики данного осложнения. Основными причинами некроза костной ткани является прием кортикостероидов, а также сосудистый тромбоз непосредственно вызванный COVID-19. Средняя доза стероидов у таких пациентов составляет 758 мг, а средняя продолжительность времени до развития некроза 58 дней, что меньше, чем при других заболеваниях, требующих лечения стероидами. Следовательно, пациенты с COVID-19, более восприимчивы к развитию остеонекроза при более низкой дозе стероида, а для развития осложнения требуется меньше времени. В такой ситуации клиницистам необходимо более тщательно наблюдать за пациентами после перенесённой COVID-19, обращая особое внимание на предъявление активных жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Колоссальную роль в выявлении остеонекроза играет лучевая диагностика. В перечень основных методов визуализации включают: рентгенографию, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, сцинтиграфию и позитронно-эмиссионную томографию. «Золотым стандартом» ранней диагностики является МРТ, при которой изменения выявляется уже через 5 дней после прекращения кровоснабжения кости. Рентгенография имеет низкую информативность на ранней стадии. Компьютерная томография также не явля-

ется ранним методом диагностики, но весьма информативна в выявлении субхондральных переломов, которые могут быть пропущены на МРТ. Проведен обзор литературы по базам научных статей PubMed и Google Scholar. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, кортикостероиды, остеонекроз, лучевая диагностика, МРТ.

Введение

Новая коронавирусная инфекция — это продолжающаяся по сегодняшний день пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [23]. Ежедневно, от COVID-19, погибает огромное количество людей по всему миру [21]. Многие пациенты выздоравливают после COVID-19, но при этом у них может возникнуть ряд осложнений [4]. Одним из таких осложнений является остеонекроз трубчатых костей, который может привести к негативным последствиям, если его пропустить [21]. Ранняя диагностика остеонекроза важна для остановки прогрессирования заболевания и предотвращения последующего коллапса [12]. При постановке диагноза на I или II стадии, согласно классификации Ficat&Arlet, около 97% пациентов смогут лечиться консервативно [7]. Следовательно, крайне важно диагностировать остеонекроз после перенесенной COVID-19 инфекции на ранней стадии, с целью снижения заболеваемости и необходимости хирургического лечения.

Основная часть

Остеонекроз — тяжелое заболевание, вызванное нарушением кровоснабжения участка кости, с последующим развитием деформации суставных поверхностей в местах поражения [2]. Наиболее частой локализацией является головка бедренной кости, на втором месте по распространению находятся мышечки

бедренной и большеберцовой костей, реже головка плечевой кости [2]. Чаще страдают пациенты старше 45 лет, соотношение мужчин и женщин — 1:3 [9]. По этиологии выделяют травматический и нетравматический остеонекроз. Одной из наиболее распространенных травматических причин является перелом шейки бедренной кости или вывих головки бедренной кости из вертлужной впадины [9]. Нетравматические причины включают злоупотребление алкоголем, прием кортикостероидов, серповидно-клеточную анемию, Болезнь Гоше, коагулопатии, беременность, гиперлипидемию, ВИЧ, ревматоидный артрит, системную красную волчанку [3,12,17]. Большинство нетравматических случаев связано с применением кортикостероидов [12,29].

Как известно, кортикостероиды имеют определенную ценность у пациентов с COVID-19, но их необходимо применять с осторожностью и строго соблюдать показания и дозировку [40,26,16]. Yang Z. и Xiong Y. исследовали влияние стероидов на развитие остеонекроза и доказали, что их применение повышает риск остеонекроза и остеопороза у пациентов с COVID-19 [33,32]. Глюкокортикоиды способны подавлять “цитокиновый шторм”, характерный для COVID-19 [28], уменьшая экспрессию ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , и миграцию лейкоцитов в очаги

воспаления [38,25]. Также глюкокортикоиды влияют на липидный обмен. Если эмульгирование холестерина и липопротеинов очень низкой плотности в крови не будет завершено, он соединится с липопротеиновыми глобулами, которые могут образовывать жировые эмболы, приводящие к закупорке периферических кровеносных сосудов и, следовательно, ишемическому некрозу костной ткани в зоне кровоснабжения [38]. В то же время свободные жирные кислоты, образующиеся в результате гидролиза жировых эмбол, повреждают эндотелиальные клетки капилляров, вызывают диффузный васкулит и запускают внутрисосудистое свертывание, что усугубляет ишемический некроз костной ткани. Глюкокортикоиды также регулируют местный кровоток, сужая сосуды в ответ на действие вазоактивных веществ, что также приводит к ишемии [38]. В ретроспективном исследовании 539 пациентов с атипичной пневмонией, получавших терапию кортикостероидами, частота остеонекроза составила 24 %, ее увеличение было связано с высокой дозой полученных кортикостероидов [26]. Law S. и др. также отметили, что применение высоких доз кортикостероидов значительно увеличивает риск появления остеонекроза головки бедренной кости [24,15]. В настоящее время нет единого мнения о дозировке стероидов, необходимых для развития остеонекроза. Некоторые авторы считают, что для его развития требуется кумулятивная доза 2000 мг преднизолона [7]. В исследовании McKee и др. средняя доза полученного пациентами преднизолона составляла 850 мг. [7]. R. Zhao и др. в своей статье приводили данные об увеличении частоты остеонекроза, когда общая доза метилпреднизолона была от 500 до 1000 мг и, достигала наивысшего риска при общей дозе примерно 1000-

1500 мг [37]. Существуют также разногласия по поводу времени развития осложнения после введения стероидов. В среднем интервал между приемом кортикостероидов и развитием симптоматического остеонекроза составляет от 6 месяцев до 1 года [7].

Sanjay R Agarwala и др. в своей научной статье представили клинические случаи трех пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Первый пациент был госпитализирован 6 сентября 2020 года с диагнозом COVID-19. Во время госпитализации пациенту вводили внутривенно метилпреднизолон 80 мг в день в течение 9 дней (в общей сложности — 720 мг метилпреднизолона, эквивалентного 900 мг преднизолона). Пациент был выписан на пероральный прием преднизолона в течение 28 дней. Общее количество стероидов, полученных пациентом, составило 1250 мг преднизолона. Через 45 дней пациента стали беспокоить боли в паховой области справа. На 67 день с момента постановки диагноза пациенту была выполнена рентгенография и МРТ тазобедренных суставов. Был выставлен диагноз двусторонний остеонекроз головок бедренных костей, II стадия Ficat&Arlet) [7]. Вторым пациентом, мужчиной, 39 лет с диагнозом COVID-19 поступил 8 сентября 2020 года, принимал дексаметазон внутрь в течение 10 дней (всего - 60 мг, что эквивалентно 400 мг преднизолона). Через 57 дней пациент стал ощущать болезненность в левой паховой области. Была выполнена рентгенография и МРТ тазобедренных суставов, выставлен диагноз остеонекроз головки левой бедренной кости (II стадия Ficat&Arlet) [7]. Третьим пациентом, мужчиной, 37 лет с диагнозом COVID-19 поступил 15 ноября 2020 года, для которого внутривенное введение метилпреднизолона (500 мг) было эквивалентно

625 мг преднизолона. Через 45 дней после обнаружения COVID-19 у пациента появилась боль паху с двух сторон. Рентгенограммы и МРТ были сделаны через 55 дней после обнаружения COVID-19, которые также показали остеонекроз головки бедренной кости с двух сторон (II стадия Ficat&Arlet) [7]. Средняя доза стероидов, эквивалентных преднизолону, у трех пациентов составляла 758 мг (диапазон 400-1250 мг). А средняя продолжительность времени до развития некроза составила 58 дней (диапазон 45-67 дней) [7]. Можно сделать вывод, что для пациентов с COVID-19, потребовалось в среднем меньше времени для развития остеонекроза. Таких пациентов следует более тщательно обследовать, особенно при предъявлении жалоб на боли в суставах.

Еще одной причиной развития данного осложнения у пациентов с COVID-19 является сосудистый тромбоз, не связанный с приемом кортикостероидов [8,29]. Veyre F. и др. в своей статье описали случай 24-летнего мужчины с тромбозом бедренной артерии на фоне коронавирусной инфекцией [31]. Escher R. и др. проводили наблюдение за мужчиной с инфекцией COVID-19, со значительным повышением фактора Виллебранда, связанным с изменениями эндотелия [13,11]. Varga Z. и др. отмечали многоорганное повреждение эндотелиальных клеток сосудов у пациентов с COVID-19 в посмертных исследованиях [30]. Ackermann M. и др. обнаружили тяжелое повреждение эндотелиальных клеток, распространенный тромбоз и микроангиопатию в легких у пациентов с COVID-19 [6]. Кроме того, воспалительные эффекты цитокинов, индуцированные COVID-19, также являются фактором, способствующим повреждению эндотелиальных клеток и последующему тромбозу [14,21]. Костенко В. А. и др. описали

другой клинический случай остеонекроза после коронавирусной инфекции. Больная, 43 года, обратилась с жалобами на боль в коленных суставах, больше справа. 3,5 месяца назад больная перенесла COVID инфекцию. Данных о приеме стероидов в статье не приводится. После выписки стали беспокоить боль и ограничение движений в коленных суставах. Была проведена рентгенография, по результатам которой патологии не выявлено. В настоящий момент: при пальпации болезненность в проекции суставной щели, гипотрофия 4-х головкой мышцы правого бедра. На МРТ: признаки обширных зон инфаркта костного мозга в метаэпифизах бедренной и большеберцовой костей, умеренный выпот в полости сустава и в супрапателлярной сумке, отек препателлярной жировой клетчатки. Выставлен диагноз: остеонекроз нижней трети бедренной и верхней трети большеберцовой костей, на фоне перенесенной COVID-инфекции [2]. Thannheime A. и др. описали еще один клинический случай, не связанный с приемом кортикостероидов. Пациент, 72 года с после перенесенной коронавирусной инфекции ноябре 2020 года, стал отмечать болевые ощущения в правом коленном суставе. После консультации с хирургом, была предложена выжидательная тактика. Вскоре пациент стал отмечать значительное усиление боли, и ему было проведено МРТ исследование коленного сустава, по результатам которого был выставлен диагноз остеонекроз медиального мыщелка правой бедренной кости [29]. Эти случаи ярко демонстрируют необходимость ранней диагностики данного осложнения у пациентов с COVID-19. Причем в сомнительных случаях рентгенографию обязательно следует дополнять МРТ исследованием [34,27].

Диагностика

Для диагностики остеонекроза трубчатых костей используются преимущественно методы лучевой диагностики [22]. Также немаловажную роль играет правильно собранный анамнез и осмотр пациента [3]. Клиническая картина неспецифична, поэтому клиницистам необходимо быть настороженными при жалобах пациентов на боль в суставах, в паховой области с иррадиацией в область коленного сустава и ягодичную область [27]. А также помнить, что на ранних стадиях клиника может вообще отсутствовать [1,12]. В связи с широким распространением в мире COVID-19, феномен постковидных осложнений опорно-двигательного аппарата становится серьезной ортопедической проблемой [8]. Таких пациентов следует более тщательно и всестороннее обследовать с целью раннего выявления осложнений опорно-двигательного аппарата [34]. Для людей с низким риском возникновения осложнений МРТ-исследования суставов, рекомендуют провести в течение первого года в зависимости от наличия симптомов или собственных пожеланий пациента [6]. Для групп высокого риска МРТ-исследования следует проводить на 1, 3, 6, 12 и 24 месяце с даты применения стероидов [40,39]. Основными методами диагностики являются: рентгенография, компьютерная томография, магниторезонансная томография, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография [19]. Эти методы послужили основой для многих известных систем классификации, отражающих изменения в головке бедренной кости, как самой распространённой локализации остеонекроза. Первой такой классификацией стала J. Arlet и P. Ficat [35], базировавшаяся на рентгенологических изменениях головки бедренной кости.

I стадия- характеризуется наличием неспецифических клинических проявлений, и отсутствием рентгенологической картины.

II стадия- имеются изменения костной структуры без изменений на вершине головки бедренной кости, наличие субхондрального склероза и кист.

III стадия- имеется секвестрация и частичный коллапс костной ткани.

IV стадия- имеется деформация головки, неровность суставной щели, остеофиты.

Следующую классификацию предложил в 1995 году M. Steinberg [19]. Она сочетала в себе данные рентгенографии, магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии.

I- нормальная рентгенологическая картина. Положительные данные МРТ и сцинтиграфии.

IA- Менее 15 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

IB- от 15 до 30% поражения головки бедренной кости на МРТ.

IC- более 30 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

II- кисты и склеротические изменения в головке бедренной кости.

IIA- Менее 15 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

IIB- от 15 до 30% поражения головки бедренной кости на МРТ.

IIC- более 30 % поражения головки бедренной кости на МРТ.

III- субхондральный коллапс костной ткани без уплощения головки бедренной кости.

IIIA- Менее 15 % головки бедренной кости.

ШВ- от 15 до 30% головки бедренной кости.

ШС- более 30 % головки бедренной кости.

IV- уплощение головки бедренной кости.

IVA- менее 15% поверхности и менее 2 мм смещение фрагмента головки бедренной кости.

IVB- От 15 до 30 % поверхности и от 2 до 4 мм смещение фрагмента головки бедренной кости.

IVC- более 30% поверхности головки бедренной кости.

V- Неровность суставной щели, изменения вертлужной впадины.

VI- Грубые дегенеративные изменения.

Следующая классификация была предложена Международной ассоциацией изучения циркуляции крови в костях (Association Internationale de Recherche sur la Circulation Osseuse) (Франция). Эта классификация сочетает данные рентгенографии, МРТ, сцинтиграфии и гистологических исследований [35]. В России же наибольшее признание получила 5-стадийная характеристика патологических изменений (Рейнберг С.А.) [1].

I стадия: начальные изменения в структуре головки бедренной кости можно выявить при МРТ по наличию локального изменения структуры костной ткани в верхнелатеральном отделе головки бедренной кости, которая визуализируется на компьютерных томограммах в виде локального гиподенсивного участка костной ткани с возможной «каемкой» умеренного склероза. На МРТ определяется гипоинтенсивный очаг в T1 ВИ и гиперинтенсивный в T2 ВИ, соответствующий зоне отека костной

ткани и формирования асептической деструкции. Суставная щель равномерная, хрящевые структуры не изменены [1].

II стадия: характеризуется множеством микроскопических переломов на фоне патологических изменений костной ткани. Рентгенологически на этой стадии головка бедренной кости гомогенно затемнена и нет структурного рисунка, высота ее по сравнению со здоровой стороной снижена, поверхность местами имеет вид уплотненных фасеток, суставная щель расширена. МРТ-исследование позволяет определить некротический дефект в головке бедренной кости [1].

III стадия: характеризуется как стадия секвестрации. Головка еще более уплощается и состоит из отдельных бесструктурных изолированных фрагментов неправильной формы и величины, суставная щель еще более расширяется. Шейка бедренной кости укорочена и утолщена [1].

IV стадия, стадия репарации: рентгенологически секвестроподобные участки уже не видны, обрисовывается тень головки бедра, но структура кости еще не прослеживается, длительное время могут прослеживаться округлые кистовидные просветления [1].

V стадия (стадия вторичного деформирующего артроза): костная структура головки на этой стадии прослеживается, но форма ее значительно изменена, она уплощена, расширена в диаметре, поэтому суставная впадина ее не прикрывает, конгруэнтность суставных поверхностей нарушена. Видны краевые костные разрастания и вторичные дистрофические кисты [1].

Определение стадии заболевания крайне важно для выбора правильной тактики ведения пациентов.

Рентгенография в переднезадней и боковой проекции должна проводиться всем пациентам без исключения при подозрении на патологию костей и суставов [10]. Изменения на рентгенограмме характеризуются полосами склероза, кистозными изменениями и знаком полу-месяца в субхондральной области, что свидетельствует об отделении кости от вышележащего хряща из-за коллапса головки бедренной кости. А также сужение суставного щели [10]. Но эти изменения обнаруживаются уже на последних стадиях заболевания [22]. Следовательно, простое рентгенологическое исследование недостаточно информативно на ранних стадиях заболевания. Имеется серьезный риск просмотреть патологию, как указывалось ранее у пациентки после COVID-19 [2].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики остеонекроза [39]. Этот метод обладает высокой специфичностью (96%-99%) и чувствительностью (99%) [12]. Изменение сигнала выявляется уже через 5 дней после прекращения кровоснабжения кости [5,40]. МРТ позволяет выявлять все гистологические зоны остеонекроза, центральную зону гибели клеток, окруженную реактивной зоной и включающую в себя зоны ишемии и гиперемии, и зону здоровых клеток. Центральная зона гибели клеток характеризуется такой же интенсивностью сигнала, как и жировая ткань, однако в поздней стадии из-за фиброза в этой зоне наблюдается сигнал низкой интенсивности. Реактивная зона выглядит как серпантинная линия с двойным контуром: внутренний контур отражает зону ишемии, а наружный – зону гиперемии [22]. Mitchell D. описывает двойной контур на T1-взвешенном изображении следующим образом: внутренняя линия

имеет МР-сигнал высокой интенсивности, а наружная – низкой. В режиме STIR реактивная зона выглядит как линия с МР-сигналом высокой интенсивности, окружающая зону некроза. Зоны остеонекроза обычно располагаются билатерально, но асимметрично [22]. Отек костного мозга не является патогномичным признаком остеонекроза, однако присутствует практически у всех больных и ассоциируется с наличием болевого синдрома [19]. Отек костного мозга дает низкоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, высокоинтенсивный на T2-ВИ, что свидетельствует о повышенном содержании свободной воды или геморрагическом пропитывании костного мозга [5]. Коо К. и др. исследовав группу из 37 человек с остеонекрозом бедренной кости, обнаружили, что при исчезновении отека костного мозга, у пациентов проходили и болевые ощущения [22]. В сочетании с отеком костного мозга примерно у 50% пациентов с остеонекрозом будет визуализироваться выпот в суставе на МРТ [22].

Компьютерная томография (КТ) обычно не применяется на ранней стадии заболевания, но играет важную роль в выявлении субхондральных переломов, так как на МРТ он может быть скрыт отеком костного мозга и выпотом в суставе [19]. КТ позволяет более точно, определить субхондральное расщепление, резорбцию костной ткани и разрыв хряща [5,22]. Чувствительность и специфичность этого метода (100%), по сравнению с МРТ (100% и 38% соответственно) [22].

Методом сцинтиграфии можно выявить так называемый “знак пончика”, который представляет собой кольцо повышенного поглощения технеция-99 вокруг холодного центра [20]. Некоторые авторы в своих исследованиях высказы-

вали мнение о перспективах использования данного метода именно для ранней диагностики. По данным H.J. Sun., сцинтиграфия костей, по сравнению с КТ и МРТ опережает диагностику заболевания на 3–6 месяца и на 2–3 недели соответственно [5]. M.Mont и др. сравнивая чувствительность и специфичность МРТ и сцинтиграфии костей при оценке группы пациентов с подозрением на остеонекротические поражения, обнаружили 100%-ную чувствительность для МРТ-исследований по сравнению с 56 %-ной чувствительностью для сцинтиграфии костей [18]. Таким образом, ценность сцинтиграфии в диагностике остается областью исследований, а рутинное сканирование костей на данный момент не рекомендуется [5].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является весьма чувствительным методом в диагностике остеонекроза на ранней стадии. В одном из исследований Dasa и др. оценили 17 пациентов с остеонекрозом, в которых все пациенты прошли ПЭТ-сканирование и МРТ с визуализацией на T1 ВИ и T2 ВИ. Был сделан вывод, что ПЭТ-сканирование выявило участки повышенного захвата похожие на остеонекроз у 9 пациентов, которые не визуализировались на МРТ [22]. Авторы статьи пришли к выводу, что ПЭТ-сканирование может иметь большую диагностическую ценность для выявления ранней стадии, чем другие методы визуализации [22]. Несмотря на исследования, показывающие преимущества ПЭТ-сканирования, его использование в диагностике остеонекроза не является обычной практикой из-за его высокой стоимости и трудоемкости [19,36].

Заключение

Остеонекроз длинных трубчатых костей — это прогрессирующее заболевание, приводящее к быстрой потере трудоспособности. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 особенно подвержены риску развития данного осложнения. Это состояние может быть связано с тромбозом сосудов, а также с приемом так необходимых в тяжелых случаях кортикостероидов. Исходя из накопленных на сегодняшний день данных, можно сделать вывод о том, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию остеонекроз трубчатых костей, развивается быстрее, в среднем через 58 дней от начала лечения, и для этого требуется относительно небольшая кумулятивная доза, в среднем 758 мг преднизолона. Следовательно, таких пациентов необходимо более внимательно обследовать, и быть настороженными в отношении возможных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата. Тщательный сбор анамнеза, детальное обследование и оптимальный выбор метода диагностики являются основными гарантиями раннего выявления остеонекроза и его успешного лечения. В качестве основного метода ранней диагностики должна выступать МРТ. Она является «золотым стандартом» и должна выполняться всем пациентам при подозрении на остеонекроз. Рентгенография также является обязательным методом в диагностике патологии костей и суставов, но имеет низкую информативность на ранней стадии. Компьютерная томография также не является ранним методом диагностики, но весьма информативна в выявлении субхондральных переломов, которые могут быть пропущены на МРТ. Методы визуализации такие как ПЭТ и сцинтиграфия являются трудоемкими и используются крайне редко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhtyamov I.F., Zakirov R.K., Lobashov V.V. Modern imaging methods in the diagnosis of osteonecrosis of the femoral head. *Bulletin of modern clinical medicine* 2014;7:29-39. Russian (Ахтямов И.Ф., Закиров Р.Х., Лобашов В.В. Современные методы визуализации в диагностике остеонекроза головки бедренной кости. *Вестник современной клинической медицины* 2014;7:29-39).
2. Kostenko V.A. Osteonecrosis against the background of a COVID infection. Review the clinical case. Collection of scientific articles of the XIII Republican Scientific and Practical Conference with international participation of students and young scientists 2021;7:123-125. Russian (Костенко В.А. Остеонекроз на фоне перенесенной COVID-инфекции. Разбор клинического случая. Сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых 2021;7:123-125).
3. Murzich A.E., Sokolovsky O.A., Astashenok A.N. et al. An algorithm for diagnosing osteonecrosis of the femoral head and synovitis of the hip joint. *Medical Journal* 2020;1:105. Russian (Мурзич А.Э., Соколовский О.А., Асташенок А.Н. и др. Алгоритм диагностики остеонекроза головки бедренной кости и синовита тазобедренного сустава. *Медицинский журнал* 2020;1:105).
4. Navinson V.H., Kuznik B.A. And Complications in patients with VID-19. Suggested correction mechanisms. *Clinical Medicine* 2020;98(4):256-265. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265. Russian (Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина* 2020;98(4):256-265. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265).
5. Shostak N.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. et al. Osteonecrosis of the femoral head, unrelated to injury: pathogenetic aspects, clinical and instrumental picture. *Medical business* 2021; 2:9-13. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326. Russian (Шостак Н.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. и др. Остеонекроз головки бедренной кости, не связанный с травмой: патогенетические аспекты, клиническая и инструментальная картина. *Лечебное дело* 2021;2:9-13. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12326).
6. Ackermann M.N, Verleden S.E., Kuehnel M.A. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine* 2020;38:120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
7. Agarwala S.R., Vijayvargiya M.T., Pandey P.R. Avascular necrosis as a part of «long COVID-19». *British Medical Journal* 2021;14(7):331-332. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
8. Bagaria V. Usual and Unusual Musculoskeletal Sequelae of COVID 19! *The Indian Journal of Orthopaedics* 2021;55(2):518–519. doi: 10.1007/s43465-021-00412-7
9. Barney J., Nicolas S., Akhondi P. Femoral Head Avascular Necrosis. *StatPearls Publishing* 2021;8:1-9.
10. Chen K., Yuhao L., He J. et al. Steroid-induced osteonecrosis of the femoral head reveals enhanced reactive oxygen species and hyperactive osteoclasts. *International Journal of Biological Sciences* 2020;16(11):1888-1900. doi: 10.7150/ijbs.40917
11. Daltro G., Silva I., Daltro P. SARS-CoV-2/COVID-19 and its implications in the development of osteonecrosis. *J Regen Biol Med.* 2020;2:1–19. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110462
12. Ergözen S., Kaya E. Vascular necrosis due to corticosteroid therapy in COVID-19 as a syndemic. *Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics* 2021;2(2):91-94.
13. Escher R., Breakey N., Lämmle B. COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis Research* 2020;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
14. Huertas A., Montani D., Savale L. et al. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *European Respiratory Journal* 2020;56(1):1–3. doi: 10.1183/13993003.01634-2020
15. Law S., Leung A.W., Xu C. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): From causes to preventions in Hong Kong. *Int J Infectious Diseases* 2020;94:156–163. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.059.
16. Li S., Hu Z., Song X. High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients

- with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;72(7):1297-1298. doi: 10.1093/cid/ciaa829.
17. Matthews A.H., Davis D.D., Fish M.J. et al. Avascular Necrosis. *StatPearls Publishing* 2021;19(2):1.
18. Mont M.A., Ulrich S.D., Seyler T.M. et al. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatology* 2008;35(8): 1629.
19. Mont M.A., Salem H.S., Piuizzi N.S. et al. Non-traumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2020;102(2):1084–1099. doi: 10.2106/JBJS.19.01271.
20. Moya-Angeler J., Gianakos A.L., Villa J.S. et al. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015;18(6):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590.
21. Parva N. S., Zahra E.R, Mehrdad K.A. Avascular Necrosis in Patients Recovering from COVID-19. *The American Journal of the Medical Sciences* 2021;362(3):331-332. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.018.
22. Pierce T.P., Jauregui J.J., Cherian J.J. et al. Pierce. Imaging evaluation of patients with osteonecrosis of the femoral head. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2015;8(3):221–227. doi:10.2214/AJR.09.3271.
23. Rello J., Belliato M., Dimopoulos A. et al. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:553. doi: 10.1016/j.accpm.2020.10.008.
24. Shetty L., Nahar S., Domah T., Raj A.T. COVID-19 patients could be at high risk for dry socket. *Medical Hypotheses.* 2021;14(6):1
25. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
26. Tang C., Wang Y., Lv H. et al. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment/ *Lancet* 2020; 395(10239):1759–1760. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30749-2.
27. Tang. J. What can we learn about corticosteroid therapy as a treatment for COVID-19? *Osteoporosis International* 2020;31:1595. doi: 10.1007/s00198-020-05487-w.
28. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z. et al. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020 doi: 10.3389/fimmu.2020.01708.
29. Thannheimer A., Rüden. C. Aseptische Osteonekrose des medialen Femurkondylus bei einem Patienten mit akuter SARS-CoV-2 Infektion. Aseptic osteonecrosis of the medial femoral condyle in a patient with acute SARS-CoV-2 infection. *Der Unfallchirurg* 2021;6:1–3.
30. Varga Z., Flamme A., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet North Am Ed* 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
31. Veyre F., Poulain-Veyre C., Esparcieux A. et al. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19. *Annals of Vascular Surgery* 2020;69:85-88. doi: 10.1016/j.avsg.2020.07.013.
32. Xiong Y., Liu Y., Cao L., Wang D. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes Infect* 2020;9(1):761–770. doi: 10.1080/22221751.2020.174.
33. Yang Z., Liu J., Zhou Y., Zhao X. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(1):13–20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
34. Yu E., Tsoardi E., Clarke B. et al. Reply to Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in COVID-19: A Call for Caution. *The Journal of Bone and Mineral Research* 2020;1-2. doi: 10.1002/jbmr.4144.
35. Zazorny I. M., Klimovitsky V. G., Semenov I. P. et al. Some issues of aseptic necrosis of the femoral head. *Injury* 2018; 19 (6):102-108. Ukraine (Зазірний І.М., Климовицький В.Г., Семенов І.П. и др. Деякі питання асептичного некрозу головки стегнової кістки. *Травма* 2018;19(6):102–108).
36. Zhao D., Hu Y. Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults. *Orthopaedic Surgery* 2012;4(3):125. doi: 10.1111/j.1757-7861.2012.00192.x.
37. Zhao R., Wang H., Wang X. et al. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporosis International* 2017;28(3):1027–1034. doi: 10.1007/s00198-016-3824-z.

38. Zhang S., Wang C., Shi L. et al. Beware of Steroid-Induced Avascular Necrosis of the Femoral Head in the Treatment of COVID-19—Experience and Lessons from the SARS Epidemic. *Drug Design, Development and Therapy* 2021; 15: 983–995. doi:10.2147/DDDT.S298691.

39. Zirong L. Specification for Clinical Diagnosis and Treatment of Femoral Head Necrosis. *Chinese Journal of Joint Surgery* 2015;9(1):133-138. doi: 10.1111/os.12193.

40. Zhongguo C., Zhi J. Expert consensus on prevention and control strategies for femoral head necrosis during the prevention and control of the novel coronavirus epidemic. *Chinese Journal of Reconstructive and Reconstructive Surgery* 2020;34(8):1031–1035. doi: 10.7507/1002-1892.202003068.