



Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы)

А.Н. Торгашин, С.С. Родионова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Актуальность. Асептический некроз костей (остеонекроз) как следствие перенесенного COVID-19 в условиях продолжающейся пандемии все чаще становится причиной выраженного болевого синдрома в области крупных суставов с нарушением их функции. Продолжается обсуждение патогенеза постковидного остеонекроза, возможности его выявления и лечения на ранних стадиях. Учитывая масштаб распространенности инфекции COVID-19 среди лиц молодого и трудоспособного возраста, выявление и лечение этой формы асептического некроза на ранних стадиях имеет важное социальное и экономическое значение. **Материал и методы.** Поиск литературы проведен в базах данных eLIBRARY, PubMed, Scopus. Глубина поиска – 10 лет. Отобраны публикации, касающиеся ранней диагностики и лечения асептического некроза после перенесенного COVID-19. **Результаты.** Форму остеонекроза, развившегося после перенесенного COVID-19, в настоящее время следует классифицировать по МКБ-10 как M87.3 – другой вторичный остеонекроз. В обзоре приводятся данные о возможных механизмах развития остеонекроза у пациентов, перенесших COVID-19, обосновывается необходимость выполнения МРТ для раннего выявления патологии, приводятся результаты лечения, способного оказывать влияние на оба механизма патогенеза и привести к обратному развитию процесса при условии начала лечения на ранней стадии заболевания. **Заключение.** Повышение осведомленности врачей о патогенезе, методах диагностики и лечения ранних стадий позволит снизить риск развития запущенной стадии асептического некроза после перенесенного COVID-19, замедлит прогрессирование патологического процесса, отсрочит или даже предотвратит необходимость эндопротезирования суставов. Наша озабоченность основывается на продолжении пандемии и резко возросшей частоте асептического некроза после COVID-19, с одной стороны, и операций эндопротезирования у лиц молодого и среднего возраста по поводу асептического некроза головки бедренной кости, с другой стороны.

Ключевые слова: асептический некроз суставов после COVID-19, остеонекроз, COVID-19, глюкокортикоиды

Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1707>.

Cite as: Torgashin A.N., Rodionova S.S. [Osteonecrosis in Patients Recovering from COVID-19: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment at Early-Stage Disease (Review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1707>.

Торгашин Александр Николаевич / Alexander N. Torgashin; e-mail: alexander.torgashin@gmail.com

Рукопись получена: 23.11.2021. Рукопись одобрена: 15.02.2022. Статья опубликована онлайн: 22.02.2022.
Submitted: 23.11.2021. Accepted: 15.02.2022. Published Online: 22.02.2022.

© Торгашин А.Н., Родионова С.С., 2022
© Torgashin A.N., Rodionova S.S., 2022

Osteonecrosis in Patients Recovering from COVID-19: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment at Early-Stage Disease (Review)

Alexander N. Torgashin, Svetlana S. Rodionova

National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Background. Aseptic bone necrosis (osteonecrosis), as a consequence of the COVID-19 in the conditions of the ongoing pandemic, is increasingly becoming the cause of severe pain syndrome in the hip, knee, shoulder joints with violation of their function. The discussion of the pathogenesis of post-COVID-19 osteonecrosis, the possibility of its diagnosis and treatment at early stages continues. Given the scale of the COVID-19 infection spread among young and able-bodied people, the diagnosis and treatment of this form of aseptic necrosis at early stages have great social and economic importance. **Materials and Methods.** The literature search was carried out in eLIBRARY, PubMed, Scopus. The search depth was 10 years. Selected publications related to the early diagnosis and treatment of aseptic necrosis after COVID-19. **Results.** The form of osteonecrosis that developed after COVID-19 should now be classified according to ICD-10 as M87.3 — another secondary osteonecrosis. The review provides data on the possible mechanisms of osteonecrosis development in patients who underwent COVID-19, explains the role of MRI for early detection of pathology, provides the results of treatment that can influence both pathogenesis mechanisms and lead to the disease regress, if treatment was initiated at early stage. **Conclusion.** Improving the doctors' awareness about the pathogenesis, methods of diagnosis and treatment of early stages will reduce the risk of developing an advanced stage of aseptic necrosis after COVID-19, slow down the progression of the pathology, delay or even prevent the need for joint replacement. Our concern is based on the continuation of the pandemic and the observed fact of dramatic increased frequency of aseptic necrosis after COVID-19, on the one hand, and number of total arthroplasties in young and middle-aged people for aseptic necrosis of the femoral head, on the other hand.

Keywords: osteonecrosis, COVID-19, glucocorticoids.

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им инфекция, названная ВОЗ COVID-19, стали причиной нынешней пандемии, которая уже унесла жизни более 5 млн человек [1]. У части пациентов, особенно с обширным поражением легких и дыхательной недостаточностью, отмечают развитие синдрома «длительного COVID-19» (long COVID-19) [2], продолжающегося в течение более 12 недель после прекращения лечения и перевода пациента в статус «выздоровел» [3]. Симптомы длительного COVID-19 — это не только усталость, одышка, беспокойство и депрессия, учащенное сердцебиение, боли в груди, неспособность мыслить или сосредоточиться, состояние, обозначаемое сегодня как «мозговой туман», но и более редкий синдром Гийена – Барре, фиброз легких, легочная тромбоэмболия, кардиомиопатия, сенсорная дисфункция и инсульт [2], а также мышечные и суставные боли, которые могут быть проявлением асептического некроза костей [3, 4].

По разным источникам, остеонекроз наблюдается у 5–58% пациентов с тяжелой формой COVID-19 [5, 6]. В большинстве случаев поражается головка бедренной кости. По данным L. Hui

с соавторами, у 39% пациентов с SARS-CoV-2 остеонекроз головки бедренной кости развивался в течение нескольких месяцев после атипичной пневмонии [7]. Очаги остеонекроза были отмечены также в мышечках бедренной и большеберцовой костей, головке плечевой кости, таранной и пяточной костях и других областях скелета [5].

Что касается патогенеза развития асептического некроза после перенесенной инфекции COVID-19, то в настоящее время обсуждаются два вероятных механизма: повреждение вирусом сосудов костной ткани и негативное влияние на костную ткань глюкокортикоидов, используемых при лечении инфекции.

Продолжаются поиски методов диагностики асептического некроза после перенесенной новой коронавирусной инфекции на ранних стадиях и факторов риска его развития. В представленных публикациях обсуждается возможность консервативной терапии в предотвращении прогрессирования процесса при условии начала лечения на ранних стадиях асептического некроза. Длительность пандемии подчеркивает актуальность представленных данных для врачей различных специальностей, которые наблюдают пациентов, перенесших COVID-19.

Цель обзора — обобщение данных литературы о механизмах развития асептического некроза после перенесенной инфекции COVID-19, методах диагностики и лечения на ранних стадиях заболевания.

Материал и методы

В базах данных PubMed, Scopus и электронной научной библиотеке eLIBRARY проведен поиск статей с использованием ключевых слов: COVID-19, остеонекроз, асептический некроз костей. Глубина поиска — 10 лет. Отобраны публикации, касающиеся ранней диагностики и лечения асептического некроза после перенесенного COVID-19.

Результаты и обсуждение

Патогенез асептического некроза, вызванного инфекцией COVID-19

В настоящее время в патогенезе асептического некроза, вызванного COVID-19, обсуждается роль самого вируса и терапии глюкокортикоидами. Что касается возможной связи вируса SARS-CoV-2 с развитием асептического некроза, то к настоящему времени выявлено, что при COVID-19 вирус SARS-CoV-2 непосредственно проникает в клетки эндотелия сосудов через ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2), который экспрессируется эндотелиальными клетками не только в легких, но и во многих других органах и тканях, что приводит к поражению сосудов через развитие коагулопатии и обширного воспалительного синдрома [8]. R. Escher с соавторами наблюдали пациента с инфекцией COVID-19, у которого отмечалось значительное повышение фактора фон Виллебранда, что, по их предположению, подтверждало разрушение эндотелия сосудов [9]. Кроме того, проникая в организм, вирус SARS-CoV индуцирует экспрессию гена TRIM55 убиквитинлигазы E3 в гладкомышечных клетках сосудов, что, в свою очередь, приводит к воспалению сосудистой стенки и агрегации лейкоцитов [10]. В сочетании с гиперкоагуляцией перечисленные отклонения могут стать причиной микротромбоза и развития остеонекроза костей дистальнее места обструкции артерии [11].

Помимо прямого проникновения вируса в эндотелий сосудов усугубляет поражение, в том числе и костной ткани, общее воспаление и цитокиновый шторм при SARS-CoV-2, как и при SARS-CoV-1 [12] вследствие чрезмерной активации провоспалительных цитокинов: интерферона гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6) [13] и хемотаксиса Т-лимфоцитов в очаг воспаления [14], вызванных иммунным ответом. В этой ситуации следствием микротромбоза и прямого повреждения сосудов вирусом может быть развитие асептического некроза [15].

Однако это не единственный механизм развития остеонекроза при COVID-19. Больше влияние на риск асептического некроза при COVID-19 оказывает прием глюкокортикоидов [16]. Их использование при COVID-19 основано на потенциальном преимуществе перед другими препаратами в снижении иммунопатологического повреждения тканей и раннем провоспалительном ответе за счет подавления экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α и IFN- γ , и миграции лейкоцитов к участкам воспаления, что препятствует развитию «цитокинового шторма» [17]. Одновременно ряд авторов отмечает и потенциальный вред глюкокортикоидов, включая задержку выведения вируса и наличие побочных эффектов, таких как развитие диабета, психоза, системного остеопороза и аваскулярного некроза костей [18, 19, 20].

Негативная реакция организма на прием глюкокортикоидов проявляется вскоре после выздоровления от COVID-19. Так, в наблюдениях за пациентами с атипичной пневмонией выявлена возможность снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) после выздоровления [21].

Степень снижения костной массы в значительной степени зависела от дозы и продолжительности приема кортикостероидов, которые были основной терапией, направленной на уменьшение воспаления во время начальной инфекции и последующего раннего периода реабилитации и восстановления [5].

Частота использования глюкокортикоидов у тяжелых пациентов с COVID-19 колеблется в различных лечебных учреждениях от 28 до 70% [22]. Такое широкое применение глюкокортикоидов при COVID-19 основано на положительном опыте их использования у пациентов с атипичной пневмонией во время эпидемии SARS-CoV. Многоцентровые исследования показали, что раннее введение дексаметазона может сократить продолжительность искусственной вентиляции легких и общую смертность у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [23]. Согласно клиническому исследованию RECOVERY, которое является одним из крупнейших, касающихся лечения COVID-19, этот препарат снижает риск смерти на 20% у пациентов с тяжелой формой COVID-19, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких или получающих кислород [24]. В то же время кортикостероиды являются предрасполагающим фактором развития аваскулярного некроза, оказывая на кость как прямое, так и опосредованное негативное влияние [25]. Прежде всего, они влияют на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток: блокируют RUNX2, препятствуют образованию преостеобластов и переходу преостео-

бластов в остеобласты, что снижает количество зрелых остеобластов и переводит метаболизм в сторону формирования адипоцитов из мезенхимальных клеток [26, 27]. Под влиянием глюкокортикоидов увеличивается апоптоз остеобластов и остеоцитов, активируются остеокласты за счет их влияния на систему RANKL и DKK-1 сигнальных белков [28].

Неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на костную ткань проявляется и через их включение в липидный обмен. Накопление липопротеидов низкой плотности, образование жировых эмболов, в свою очередь, приводит к закупорке периферических кровеносных сосудов и, как следствие, к ишемическому некрозу костной ткани. Свободные жирные кислоты, образующиеся при гидролизе жировых эмболов, повреждая эндотелиальные клетки капилляров, вызывают диффузный васкулит и внутрисосудистую коагуляцию, что усугубляет ишемический некроз костной ткани [29].

Представлен еще один путь негативного влияния глюкокортикоидов на костную ткань. Действуя как регулятор местного кровотока, глюкокортикоиды изменяют чувствительность сосудов к вазоактивным веществам таким как эндотелин-1, норадреналин и брадикинин, что приводит к сужению сосудов в головке бедренной кости и усиливает ишемию костной ткани. Высокие дозы ГК снижают активность тканевого активатора плазминогена (t-PA) и повышают уровни антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме, что увеличивает прокоагулянтный потенциал плазмы и состояние гиперкоагуляции [30].

L. Fu с соавторами обнаружили активацию экспрессии микроРНК 596 (miR-596) в кости пациентов со стероид-индуцированным некрозом головки бедренной кости (SANFH), что, по мнению авторов, может ингибировать пролиферацию и остеогенную дифференцировку стромальных клеток костного мозга (BMSC) и быть препятствием для восстановления поврежденной кости [31].

Некоторые базовые исследования показали, что микроРНК-17-5p (miR-17-5p) и miR-210 связаны с патогенезом стероид-индуцированного остеонекроза головки бедренной кости (SANFH) [32, 33]. Прямой апоптоз эндотелиальных клеток и подавление синтеза коллагена сосудов глюкокортикоидами препятствует ревазуляризации и восстановлению костной ткани в зоне остеонекроза [34].

Как отмечалось выше, на развитие остеонекроза влияет как доза глюкокортикоидов, так и длительность терапии. Из уроков эпидемии атипичной пневмонии в Китае в 2003 г. было извлечено, что доза менее 1–2 мг/кг метилпреднизолона ко-

ротким курсом в течение 3–5 дней рекомендуется в качестве адъювантного лечения COVID-19 [35]. Этот режим введения, обеспечивая хороший терапевтический эффект у пациентов с сильным воспалительным ответом и острым прогрессированием (по данным КТ легких) заболевания, не приводит к развитию остеонекроза [36]. В то же время более высокие кумулятивные дозы и более длительное лечение стероидами с большей вероятностью приведут к развитию остеонекроза [37]. По мнению некоторых исследователей, существует корреляция между максимальной суточной дозой глюкокортикоидов и остеонекрозом головки бедренной кости, что требует ее адекватного контроля [38]. В эксперименте на кроликах G. Motomura с соавторами при использовании в группах 1 мг/кг, 5 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг метилпреднизолона частота остеонекроза составила 0%, 42%, 70% и 96% соответственно [39].

Опыт клинического применения метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг в день показал, что это приводит к развитию остеонекроза у каждого пятого пациента в отличие от контрольной группы пациентов, получающей 1 мг/кг в день, у которых заболевание не развивалось [40]. Увеличение дозы преднизолона на каждые 10 мг повышает частоту развития остеонекроза на 3,6% [41].

Особое значение уделяется кумулятивной дозе глюкокортикостероидов. В ретроспективном исследовании с включением 539 пациентов с острым респираторным синдромом частота остеонекроза коррелировала с ростом общей дозы препарата [42].

R. Zhao с соавторами наблюдали нелинейную зависимость между кумулятивной дозой и остеонекрозом. Когда общая доза метилпреднизолона была менее 5 г, риск остеонекроза оставался относительно низким. Однако по мере увеличения общей дозы с 5 г до 10 г риск резко повышался. Самый высокий риск отмечен у пациентов с кумулятивной дозой от 10 до 15 г. Считается, что низкая кумулятивная доза кортикостероидов (метилпреднизолон менее 5 г) относительно безопасна для пациентов с острым респираторным синдромом, поэтому врачам рекомендуется избегать использования высоких доз кортикостероидов, особенно кумулятивной дозы более 10 г [37]. Исследование J. Rademaker с соавторами показало, что преднизолон в дозе 700 мг является порогом возникновения некроза головки бедренной кости [43]. M.H.M. Chan с соавторами предположили, что кумулятивные дозы метилпреднизолона более 2000 мг или гидрокортизона более 1900 мг являются предикторами развития остеонекроза [44].

На развитие остеонекроза влияет и продолжительность терапии. Обследование 1137 пациентов с атипичной пневмонией выявило, что коэффици-

ент заболеваемости остеонекрозом составлял 1,29 (95% ДИ 1,09–1,53; $p = 0,003$) на каждые 10 дней лечения, что, по мнению авторов, свидетельствует о важности сокращения сроков применения стероидов с целью снижения риска развития остеонекроза [37]. Существует мнение, что даже недельный прием глюкокортикоидов может иметь высокий риск развития остеонекроза, если доза перорального метилпреднизолона превышает 300 мг, то есть примерно 1 мг/кг в день у пациента весом 60 кг в течение 5 дней. Исходя из этих данных, авторы обращают внимание на важность обследования пациентов при наличии перечисленных выше рисков для раннего выявления асептического некроза после перенесенного COVID-19 [45].

Диагностика асептического некроза у пациентов, перенесших COVID-19

По мнению F.C. Zhao с соавторами, МРТ рекомендуется проводить в срок 3, 6 и 12 мес. после окончания приема глюкокортикоидов [46]. На этот временной интервал между приемом кортикостероидов и развитием асептического некроза головки бедренной кости указывают и другие авторы [47]. В ретроспективном исследовании пациентов после перенесенного COVID-19 остеонекроз по данным МРТ обнаружен спустя 3 мес. после завершения лечения у 21 из 23 пациентов, хотя обследование проводилось и в более ранние сроки [48].

Помимо МРТ-диагностики, постоянно ведется поиск новых предикторов заболевания. Отмечено, что снижение ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) является чувствительным методом для скрининга пациентов с высоким риском остеонекроза [49]. В. Wei и W. Wei предложили использовать в качестве биомаркера микроРНК 423-5p, уровень которой в крови значительно повышается у пациентов со стероид-индуцированным остеонекрозом. При этом отмечено, что в большинстве случаев лабораторные показатели коагулограммы остаются в пределах нормальных значений [50].

Лечение асептического некроза, связанного с перенесенной COVID-19 инфекцией

Своевременное выявление асептического некроза, как осложнения COVID-19 и его лечения глюкокортикоидами, может снизить риск развития запущенной стадии заболевания, которая неизбежно приведет к эндопротезированию сустава. В то же время, если диагноз остеонекроза установлен на ранней стадии (I или II), то 92–97% пациентов не нуждаются в хирургическом вмешательстве [51], а консервативное лечение может завершиться выздоровлением [52].

Основной целью лечения на ранней стадии заболевания, как и в случае с идиопатическим остеонекрозом или вторичным остеонекрозом, не связанным с COVID-19, является снижение болевого синдрома, замедление прогрессирования заболевания, предотвращение коллапса субхондральной кости и восстановление функции сустава.

Консервативное лечение ранних стадий асептического некроза после перенесенного COVID-19 позволяет избежать операции эндопротезирования, которая чревата высоким риском развития асептической нестабильности у лиц молодого и среднего возраста.

Для лечения ранней стадии остеонекроза, развившегося после перенесенного COVID-19, в настоящее время не существует стандартизированного протокола. В клинической практике часто применяется комбинация фармакотерапии и разгрузки сустава, которая показала свою эффективность, в том числе при стероид-индуцированном остеонекрозе [53]. Разгрузка сустава осуществляется на срок не менее 3 мес. в случае локализации остеонекроза в головке бедренной кости — с помощью костылей, при локализации в других костях скелета, кроме костылей, можно использовать трость и ортез [54].

Об успешном использовании антирезорбтивных препаратов для лечения вторичного остеонекроза на ранних стадиях, в том числе и глюкокортикоидного, у взрослых сообщали S. Agarwala с соавторами [55]. Отмечена способность антирезорбтивных препаратов замедлять прогрессирование заболевания, снижать необходимость хирургического вмешательства. В США, по данным Американской академии хирургов ортопедов (AAO), доля бисфосфонатов при лечении остеонекроза головки бедренной кости составляет 10% [56]. Их применение направлено на снижение интенсивности резорбции как в зоне остеонекроза, что уменьшает риск коллапса субхондральной кости [57], так и в окружающей костной ткани [58], что не менее важно, учитывая возможность генерализованного дефицита МПК у пациентов с COVID-19 [21]. Однако назначение этой группы препаратов при остеонекрозе, с юридической точки зрения, может быть только off label, так как в аннотации к ним отсутствуют указания на возможность их использования при этой патологии.

В качестве возможного бисфосфоната на весь период лечения пациентов с асептическим некрозом рассматривается алендроновая кислота — 70 мг один раз в неделю [59]. Однако недостатком пероральных бисфосфонатов является их низкая комплаентность. В этой связи использование внутривенных форм, прежде всего золедроновой кислоты в дозе 5 мг, учитывая кратность введения (один раз в год), считается перспективным [60].

Помимо прямого антирезорбтивного действия и, как следствие, снижения отека костной ткани [61], внутривенные бисфосфонаты обладают значительным обезболивающим эффектом, что улучшает качество жизни пациентов [60].

Бисфосфонаты противопоказаны лицам с нарушением азотовыделительной функции почек [62]. В этих случаях в качестве антирезорбтивного препарата при асептическом некрозе есть опыт применения деносумаба в дозе 60 мг дважды в год [62].

Использование антирезорбтивных препаратов требует одновременного назначения препаратов кальция в дозе 500–1000 мг/сут. и колекальциферола в дозе не менее 1000 МЕ/сут. или альфакальцидола в дозе не менее 0,5–0,75 мкг/сут. [63].

Назначение колекальциферола в период пандемии рекомендуется, прежде всего, с целью влияния на течение COVID-19. В этом случае снижается тяжесть течения инфекции и повышается выживаемость [64, 65]. Эти эффекты объясняют замедлением скорости репликации вирусов, снижением концентрации провоспалительных и повышением концентрации противовоспалительных цитокинов [64]. Однако этот механизм действия колекальциферола имеет слабую доказательную базу, так как наблюдательные и клинические испытания, проведенные в отношении эффекта витамина D и связанного с этим риска инфекций дыхательных путей, противоречат друг другу: одни сообщают о снижении риска, другие — нет [64, 66]. Предполагается, что эти противоречивые результаты связаны с неоднородностью популяции пациентов, а также с дозой витамина D. Поэтому следует подождать результатов хорошо спланированных испытаний витамина D, прежде чем можно будет сделать какое-либо заключение об их возможном влиянии на течение COVID-19.

В то же время использование колекальциферола и особенно альфакальцидола имеет значение в комплексной терапии остеонекроза. Так, ранее было показано, что у пациентов с идиопатическим остеонекрозом головки бедренной кости сывороточная концентрация 1,25 (ОН) 2D3 ($16,7 \pm 7,9$ мг/мл) значительно ниже, чем в контрольной группе ($26,9$ мг/мл) $\pm 13,7$ мг/мл ($p < 0,01$) [64]. Это снижение расценивалось авторами как неблагоприятный фон для развития и прогрессирования остеонекроза.

Еще одним аргументом для назначения колекальциферола стало указание на связь развития остеонекроза с низкой МПК [67]. Использование колекальциферола в комбинации с препаратами кальция в настоящее время является базовой терапией для поддержания метаболизма костной ткани при низких значениях МПК на фоне как первичного, так и вторичного остеопороза [68].

Учитывая отмеченную связь остеонекроза с нарушением микроциркуляции, с первых дней после диагностики остеонекроза (в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов и ангиопротективного средства) применяется дипиридамол внутрь в дозе 25 мг 3 раза в сут. в течение 3 нед. [69]. С целью снижения внутрикостного давления и улучшения состояния микроциркуляторного русла возможно назначение илоprostа. Эффективность данного препарата при лечении остеонекроза была отмечена ранее [70]. В связи с высоким риском снижения артериального давления инфузия илоprostа должна проводиться исключительно в условиях стационара или амбулатории с наличием реанимационной бригады [71].

При наличии у пациентов с остеонекрозом после перенесенного COVID-19 гиперкоагуляции или гипофибринолиза для предотвращения прогрессирования болезни на 1–2 стадии ARCO в комплексной терапии рекомендуются антикоагулянты, в частности эноксипарин натрия, вводимый в дозе от 4000 МЕ (0,4 мл) до 6000 МЕ (0,6 мл) подкожно в сутки длительностью от 2 до 12 нед. [72]. Учитывая тот факт, что при лечении COVID-19 таблетированные антикоагулянты показали схожий эффект с препаратами подкожного введения, их применение, например аписабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сут. на протяжении 12 нед., считается не менее эффективным [73].

В ряде случаев уменьшить симптоматику заболевания позволяет физиотерапевтическое лечение [74]. В этой связи в комплексном лечении остеонекроза возможно использование импульсной электромагнитной терапии, гипербарической оксигенации, озонотерапии, экстракорпоральной ударно-волновой терапии. Однако оценка их эффективности при лечении остеонекроза вследствие COVID-19 требует дальнейшего изучения.

На начальных стадиях для снижения болевого синдрома и улучшения кровоснабжения возможна туннелизация (декомпрессия) очага пораженного участка головки бедренной кости, которая проводится после ранее назначенной консервативной терапии [75].

Заключение

В настоящее время, судя по доступным публикациям, обсуждаются два механизма развития остеонекроза после перенесенного COVID-19: влияние глюкокортикоидов, используемых для лечения инфекции, и вклад непосредственно вируса COVID-19 в нарушение метаболизма костной ткани. В последнем случае развитие остеонекроза обусловлено микротромбозом и нарушением питания костной ткани на фоне прямого повреждения сосудов вирусом или развитием воспаления сосудистой стенки в сочетании с повышением

свертываемости крови под влиянием провоспалительных цитокинов, увеличение которых обусловлено иммунным ответом на инфекцию. По общему мнению, снижение частоты остеонекроза и последствий его поздней диагностики

(эндопротезирование) может быть достигнуто выполнением в динамике МРТ в интервале 3–6 мес. после перенесенного COVID-19. В то же время не исключается поиск новых предикторов заболевания.

Дополнительная информация

Заявленный вклад авторов

Торгашин А.Н. — поиск литературы, написание текста статьи.

Родионова С.С. — редактирование рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие. Не требуется.

Литература [References]

1. WHO coronavirus disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/table>.
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. doi: 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. Agarwala S.R., 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.
5. Griffith J.F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15(5):554-560. doi: 10.1055/s-0031-1293500.
6. Hong N., Du X.K. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clin Radiol.* 2004;59(7):602-608. doi: 10.1016/j.crad.2003.12.008.
7. Lv H., de Vlas S.J., Liu W., Wang T.B., Cao Z.Y., Li C.P. et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study. *Trop Med Int Health.* 2009;14 Suppl 1(Suppl 1):79-84. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x.
8. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., 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.
9. 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.

Disclaimers

Author contribution

Alexander N. Torgashin — literature review, writing the draft, editing.

Svetlana S. Rodionova — writing the draft, editing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

10. 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. doi: 10.1371/journal.pgen.1005504.
11. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
12. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
13. Van Reeth K., Van Gucht S., Pensaert M. Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs. *Viral Immunol.* 2002;15(4):583-594. doi: 10.1089/088282402320914520.
14. Nie S., Han S., Ouyang H., Zhang Z. Coronavirus Disease 2019-related dyspnea cases difficult to interpret using chest computed tomography. *Respir Med.* 2020;167:105951. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105951.
15. Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования.* 2021;(6). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.

- Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Akhverdyan Y.R., Sivordova L.E., Zavodovskiy B.V. [New coronavirus infection - direct and indirect impact on patients with diseases of the musculoskeletal system and connective tissue]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2021;(6). (In Russian). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
16. Муштин Н.Е., Цед А.Н., Дулаев А.К., Ильющенко К.Г., Шмелев А.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие остеонекроза. В кн.: *Медицинская помощь при травмах, новое в организации и технологиях, роль национальной общественной профессиональной организации травматологов в системе здравоохранения РФ*. Санкт-Петербург; 2021. с. 98-99.
Mushtin N.E., Tsed A.N., Dulaev A.K., Ilyushchenko K.G., Shmelev A.V. [A variant of the new coronavirus infection Covid-19 for the development of osteonecrosis]. In: *Meditinskaya pomoshch' pri travmakh, novoe v organizatsii i tekhnologiyakh, rol' natsional'noi obshchestvennoi professional'noi organizatsii travmatologov v sisteme zdravookhraneniya RF: sbornik tezisev* [Medical care for injuries, new organization and technology, the role of the national professional organization of traumatologists in the healthcare system of the Russian Federation]. St. Petersburg: 2021. p. 98-99. (In Russian).
 17. 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.
 18. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience.* 2020;14:1023. doi: 10.3332/ecancer.2020.1023.
 19. Russell B., Moss C., George G., Santaolalla A., Cope A., Papa S. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedalscience.* 2020;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022.
 20. Arabi Y.M., Fowler R., Hayden F.G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):315-328. doi: 10.1007/s00134-020-05943-5.
 21. Lau E.M., Chan F.W., Hui D.S., Wu A.K., Leung P.C. Reduced bone mineral density in male Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) patients in Hong Kong. *Bone.* 2005;37(3):420-424. doi: 10.1016/j.bone.2005.04.018.
 22. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J. Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
 23. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
 24. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.Sh., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021; 384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 25. Powell C., Chang C., Naguwa S.M., Cheema G., Gershwin M.E. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):721-743. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.007.
 26. Koromila T., Baniwal S.K., Song Y.S., Martin A., Xiong J., Frenkel B. Glucocorticoids antagonize RUNX2 during osteoblast differentiation in cultures of ST2 pluripotent mesenchymal cells. *J Cell Biochem.* 2014;115(1):27-33. doi: 10.1002/jcb.24646.
 27. Matthews B. Involvement of the osteoblast in Paget's disease of bone. *Medicine.* 2009. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/Involvement-of-the-osteoblast-in-Paget%27s-disease-of-Matthews/c20b73cf3d1e1d6ed15801a3ac5e230459fcf1b7>.
 28. O'Brien C.A., Jia D., Plotkin L.I., Bellido T., Powers C.C., Stewart S.A. 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.
 29. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S., Ahn I.O., Cho S.H., Song H.R. et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21(4):299-305. doi: 10.1007/s100670200078.
 30. Kerachian M.A., Séguin C., Harvey E.J. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2009;114(3-5):121-128. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.02.007.
 31. Fu L., Liu H., Lei W. MiR-596 inhibits osteoblastic differentiation and cell proliferation by targeting Smad3 in steroid-induced osteonecrosis of femoral head. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):173. doi: 10.1186/s13018-020-01688-5.
 32. Yamasaki K., Nakasa T., Miyaki S., Yamasaki T., Yasunaga Y., Ochi M. Angiogenic microRNA-210 is present in cells surrounding osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2012;30(8):1263-1270. doi: 10.1002/jor.22079.
 33. Jia J., Feng X., Xu W., Yang S., Zhang Q., Liu X. et al. MiR-17-5p modulates osteoblastic differentiation and cell proliferation by targeting SMAD7 in non-traumatic osteonecrosis. *Exp Mol Med.* 2014;46(7):e107. doi: 10.1038/emm.2014.43.
 34. Weinstein R.S., Wan C., Liu Q., Wang Y., Almeida M., O'Brien C.A. 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.
 35. Xu Y., Chen Y., Tang X. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Glob Health Med.* 2020;2(2):66-72. doi: 10.35772/ghm.2020.01015.
 36. Zheng Y., Xiong C., Liu Y., Qian X., Tang Y., Liu L. et al. Epidemiological and clinical characteristics analysis of COVID-19 in the surrounding areas of Wuhan, Hubei Province in 2020. *Pharmacol Res.* 2020;157:104821. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104821.
 37. Zhao R., Wang H., Wang X., Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):1027-1034. doi: 10.1007/s00198-016-3824-z.
 38. Shen J., Liang B.L., Zeng Q.S., Chen J.Y., Liu Q.Y., Chen R.C. et al. [Report on the investigation of lower extremity osteonecrosis with magnetic resonance imaging in recovered severe acute respiratory syndrome in Guangzhou]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004;84(21):1814-1817. (In Chinese).

39. Motomura G., Yamamoto T., Irisa T., Miyanishi K., Nishida K., Iwamoto Y. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2395-2399. doi: 10.3899/jrheum.080324.
40. Marsh J.C., Zomas A., Hows J.M., Chapple M., Gordon-Smith E.C. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone. *Br J Haematol.* 1993;84(4):731-735. doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03153.x.
41. Mont M.A., Pivec R., Banerjee S., Issa K., Elmallah R.K., Jones L.C. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty.* 2015;30(9):1506-1512.e5. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036.
42. Guo K.J., Zhao F.C., Guo Y., Li F.L., Zhu L., Zheng W. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: a retrospective study. *Bone Joint J.* 2014;96-B(2):259-262. doi: 10.1302/0301-620X.96B2.31935.
43. Rademaker J., Dobro J.S., Solomon G. Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol.* 1997;24(3):601-604.
44. Chan M.H., Chan P.K., Griffith J.F., Chan I.H., Lit L.C., Wong C.K. et al. Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy. *Pathology.* 2006;38(3):229-235. doi: 10.1080/00313020600696231.
45. Richards R.N. Short-term Corticosteroids and Avascular Necrosis: Medical and Legal Realities. *Cutis.* 2007;80(4):343-348.
46. Zhao F.C., Li Z.R., Guo K.J. Clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head induced by steroids. *Orthop Surg.* 2012;4(1):28-34. doi: 10.1111/j.1757-7861.2011.00163.x.
47. 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. doi: 10.3109/02770909909065152.
48. Zhao F.C., Hu H.X., Zheng X., Cang D.W., Liu X., Zhang J.Z. et al. Clinical analysis of 23 cases of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head with normal initial magnetic resonance imaging presentation. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8834. doi: 10.1097/MD.0000000000008834.
49. Sun W., Li Z., Shi Z., Wang B., Gao F., Yang Y. et al. Relationship between post-SARS osteonecrosis and PAI-1 4G/5G gene polymorphisms. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(4):525-529. doi: 10.1007/s00590-013-1223-0.
50. Wei B., Wei W. Identification of aberrantly expressed of serum microRNAs in patients with hormone-induced non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Biomed Pharmacother.* 2015;75:191-195. doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.016.
51. Hsu S.L., Wang C.J., Lee M.S., Chan Y.S., Huang C.C., Yang K.D. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(1):23-29. doi: 10.1007/s00402-009-0918-5.
52. Wong T., Wang C.J., Hsu S.L., Chou W.Y., Lin P.C., Huang C.C. Cocktail therapy for hip necrosis in SARS patients. *Chang Gung Med J.* 2008;31(6):546-553.
53. Wang W., Zhang N., Guo W., Gao F. Combined pharmacotherapy for osteonecrosis of the femoral head after severe acute respiratory syndrome and interstitial pneumonia: two and a half to fourteen year follow-up. *Int Orthop.* 2018;42(7):1551-1556. doi: 10.1007/s00264-018-3907-x.
54. Klumpp R., Trevisan C. Aseptic osteonecrosis of the hip in the adult: current evidence on conservative treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(Suppl 1):39-42. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3s.039.
55. 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. doi: 10.1200/JGO.17.00083.
56. Ramachandran M., Ward K., Brown R.R., Munns C.F., Cowell C.T., Little D.G. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(8):1727-1734. doi: 10.2106/JBJS.F.00964.
57. Karim A.R., Cherian J.J., Jauregui J.J., Pierce T., Mont M.A. Osteonecrosis of the knee: review. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):6. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13.
58. Zywił M.G., McGrath M.S., Seyler T.M., Marker D.R., Bonutti P.M., Mont M.A. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders. *Orthop Clin North Am.* 2009;40(2):193-211. doi: 10.1016/j.ocl.2008.10.010.
59. Hong Y.C., Luo R.B., Lin T., Zhong H.M., Shi J.B. Efficacy of alendronate for preventing collapse of femoral head in adult patients with nontraumatic osteonecrosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:716538. doi: 10.1155/2014/716538.
60. Cross M., Macara M., Little E., Chan M., Little D., Buchbinder R. et al. Efficacy of zoledronate in treating osteonecrosis of femoral head: a randomized controlled trial Abstracts. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2018;26(Suppl 1):S309-S310. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.622.
61. Agarwala S., Vijayvargiya M. Single Dose Therapy of Zoledronic Acid for the Treatment of Transient Osteoporosis of Hip. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(3):314-320. doi: 10.5535/arm.2019.43.3.314.
62. Rolvien T., Schmidt T., Butscheidt S., Amling M., Barvencik F. Denosumab is effective in the treatment of bone marrow oedema syndrome. *Injury.* 2017;48(4):874-879. doi: 10.1016/j.injury.2017.02.020.
63. Родионова С.С., Еловой-Вронский А.А., Бернакевич А.И. Альфакальцидол или колекальциферол в комбинации с ибандроновой кислотой при лечении постменопаузального системного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;17(1):21-24. Rodionova S.S., Elovoy-Vronskiy A.A., Bernakevich A.I. [Alfacalcidol or cholecalciferol in combination with ibandronic acid in the treatment of postmenopausal systemic osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Bone Diseases]. 2014;17(1):21-24. (In Russian).
64. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
65. Annweiler C., Hanotte B., Grandin de l'Eprevier C., Sabatier J.M., Lafaie L., Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;204:105771. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105771.

66. Kakodkar P., Kaka N., Baig M.N. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560.
67. Gangji V., Soyfoo M.S., 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.
68. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. doi: 10.14341/osteo12930. Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M. et al. [Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Bone Diseases]. 2021;24(2):4-47. (In Russian). doi: 10.14341/osteo12930.
69. Торгашин А.Н., Родионова С.С., А.А. Шумский А.А., Макаров М.А., Торгашина А.В., Ахтямов И.Ф. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):637-645. Torgashin A.N., Rodionova S.S., Shumsky A.A., Makarov M.A., Torgashina A.V., Akhtyamov I.F. et al. [Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2020;58(6):637-645. (In Russian).
70. Jäger M., Zilkens C., Bittersohl B., Matheney T., Kozina G., Blondin D. et al. Efficiency of iloprost treatment for osseous malperfusion. *Int Orthop*. 2011;35(5):761-765. doi: 10.1007/s00264-010-0998-4.
71. Claßen T., Becker A., Landgraeber S., Haversath M., Li X., Zilkens C. et al. Long-term Clinical Results after Iloprost Treatment for Bone Marrow Edema and Avascular Necrosis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2016;8(1):6150. doi: 10.4081/or.2016.6150.
72. Glueck C.J., Freiberg R.A., Sieve L., Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(435):164-170. doi: 10.1097/01.blo.0000157539.67567.03.
73. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J., Ikemura K., Stahl L.R., Lo Y. et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
74. Trancik T., Lunceford E., Strum D. The effect of electrical stimulation on osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(256):120-124.
75. Rajagopal M., Balch Samora J., Ellis T.J. Efficacy of core decompression as treatment for osteonecrosis of the hip: a systematic review. *Hip Int*. 2012;22(5):489-493. doi: 10.5301/HIP.2012.9748.

Сведения об авторах

✉ Торгашин Александр Николаевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. Адрес: Россия, 127299, г. Москва, ул. Приорова, 10.
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>
 e-mail: dr.torgashin@gmail.com

Родионова Светлана Семеновна — д-р мед. наук, профессор, врач травматолог-ортопед
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 e-mail: rod06@inbox.ru

Authors' information

✉ Alexander N. Torgashin — Cand. Sci. (Med.). Address: Russia, Moscow, 127299, Priorova str., 10.
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>
 e-mail: dr.torgashin@gmail.com

Svetlana S. Rodionova — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>
 e-mail: rod06@inbox.ru,