

© CC BY Коллектив авторов, 2022  
 УДК 578.834.1-08 : 616.71 +616.72.019.941  
 DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-85-91

## ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 (обзор литературы)

А. Н. Цед, Н. Е. Муштин\*, А. К. Дулаев, А. В. Шмелев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 26.11.2021 г.; принята к печати 06.07.2022 г.

Рекомендуемые лекарственные препараты для лечения COVID-19 имеют, с одной стороны, экспериментальную направленность, но в то же время обладают множеством побочных эффектов, вызывающих отдаленные осложнения со стороны органов и систем, в том числе костно-суставной. Цель – на основании анализа современной отечественной и зарубежной литературы определить влияние не только новой коронавирусной инфекции COVID-19, но и используемых для ее лечения препаратов на костно-суставную систему человека. В процессе исследования был проведен научный поиск публикаций в электронных базах PubMed, MedLine и e-Library за период с января 2000 г. по октябрь 2021 г. по основным ключевым словам. В связи с последовательными «волнами» пандемии COVID-19 число пациентов, получающих неспецифическую терапию, включающую в себя глюкокортикостероиды (ГКС), в ближайшие годы будет увеличиваться. Предварительные данные о COVID-19 и аналогичных тенденциях при эпидемии Sars-COV-1 от 2003 г. показывают, что патогенез Sars-Cov-2 и ее лечение высокими дозами ГКС могут повышать риск остеонекроза у пациентов, что неизбежно приведет к росту ортопедических заболеваний у пациентов не только среднего возраста группы, но и у молодых пациентов в ближайшем будущем. В настоящее время требуются исследования, направленные на стратификацию рисков, изучение патогенеза поражения костно-мышечной системы после перенесенного COVID-19 и эффективности профилактических и терапевтических мероприятий у таких пациентов.

**Ключевые слова:** костно-суставная система, остеонекроз, COVID-19, глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Цед А. Н., Муштин Н. Е., Дулаев А. К., Шмелев А. В. Патологические изменения костно-суставной системы на фоне лекарственной терапии COVID-19 (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2022;181(2):85–91. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-85-91.

\* **Автор для связи:** Никита Евгеньевич Муштин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Mushtin.nikita@yandex.ru.

## PATHOLOGICAL CHANGES IN THE OSTEOARTICULAR SYSTEM DURING COVID-19 DRUG THERAPY (review of literature)

Alexandr N. Tsed, Nikita E. Mushtin\*, Alexamdr K. Dulaev, Anton V. Shmelev

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 26.11.2021; accepted 06.07.2022

The recommended drugs for the treatment of COVID-19 are, on the one hand, experimental in nature, but at the same time, they have many side effects that cause long-term complications in organs and systems, including osteoarticular. Based on the analysis of modern domestic and foreign literature, to determine the effect of not only the new coronavirus infection COVID-19, but also the drugs used to treat it, on the human osteoarticular system. In the course of the study, a scientific search was made for publications in the electronic databases PubMed, MedLine and e-Library for the period from January 2000 to October 2021 for the main keywords. Due to successive "waves" of the COVID-19 pandemic, the number of patients receiving non-specific therapy, including corticosteroids, will increase in the coming years. Preliminary data on COVID-19 and similar trends during the Sars-COV-1 epidemic of 2003 show that the pathogenesis of Sars-Cov-2 and its treatment with high doses of corticosteroids may increase the risk of osteonecrosis in patients, which will inevitably lead to an increase in orthopedic diseases in patients not only the middle age group, but also young patients in the near future. Currently, studies are required aimed at risk stratification, studying the pathogenesis of damage to the musculoskeletal system after COVID-19 and the effectiveness of preventive and therapeutic measures in such patients.

**Keywords:** osteoarticular system, osteonecrosis, COVID-19, glucocorticosteroids

**For citation:** Tsed A. N., Mushtin N. E., Dulaev A. K., Shmelev A. V. Pathological changes in the osteoarticular system during COVID-19 drug therapy (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):85–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-85-91.

\* **Corresponding author:** Nikita E. Mushtin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Mushtin.nikita@yandex.ru.

**Введение.** На рубеже 2019–2020 гг. мировая общественность столкнулась с новой, ранее не встречавшейся вирусной инфекцией, характеризующейся высокой вирулентностью и контагиозностью, получившей название COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [1]. Коронавирусы известны современной науке уже с 60-х гг. XX в. [2], однако, в связи с легким течением острого периода болезни, проявлявшейся в преимущественном поражении верхних дыхательных путей, особого внимания к изучению данной проблемы не придавалось. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) способна вызывать тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), приводящий в 5–20 % случаев к летальным исходам [3]. Патогенетический механизм проникновения коронавируса в организм человека связан с интеграцией вируса с клетками, содержащими на поверхности своей мембраны рецепторы АПФ-2 (ангиотензин-превращающего фермента-2). В результате взаимодействия вируса с клетками человека возникает гиперкоагуляция, приводящая к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции (ДВК). Клетками-мишенями после проникновения коронавируса в организм человека становятся кардиомиоциты, нефроны, гепатоциты, клетки поджелудочной железы, головного мозга, т. е. инфекция характеризуется поражением практически всех органов и систем [4].

Специфическая терапия COVID-19 на сегодняшний день отсутствует. Рекомендуемые системами здравоохранения различных стран Западной Европы, США и России лекарственные препараты для лечения COVID-19 имеют, с одной стороны, экспериментальную направленность (например, хлорохин/гидроксихлорохин), а с другой – обладают множеством побочных эффектов, вызывающих отдаленные осложнения со стороны органов и систем, в том числе костно-суставной (прежде всего – синтетические кортикостероиды).

**Цель** исследования – на основании анализа современной отечественной и зарубежной литературы определить влияние не только новой коронавирусной инфекции COVID-19, но и используемых для ее лечения препаратов на костно-суставную систему человека.

В процессе исследования был проведен научный поиск публикаций в электронных базах PubMed, MedLine и e-Library за период с января 2000 г. по октябрь 2021 г. Ключевыми словами поиска были «SARS», «COVID-19», «coronavirus», «steroids», «glucocorticosteroids», «avascular necrosis», «chloquine», «ингибиторы JAK-киназы», «тоцилизумаб», «лопинавир/ритонавир».

В доступной литературе широко обсуждается прямое влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на костно-мышечную систему. Наличие АПФ-2-рецепторов в скелетной мускулатуре, а также в клетках-предшественниках костного мозга объясняет влияние НКИ. Наиболее часто отмечаются саркопения, снижение мышечной силы и потеря костной массы [5, 6]. Миалгии и генерализованная мышечная слабость, по данным ряда авторов [1, 7, 8], отмечаются у 11–50 % пациентов с НКИ. В одноцентровом ретроспективном исследовании 294 пациентов, госпитализированных с COVID-19, авторский коллектив во главе с С. Ноонг [9] сообщил о наличии у 30 % пациентов жалоб на дискомфорт и боли со стороны костно-мышечной системы. У 37,5 % больных диагностирована миалгия, у 5,7 % – артралгия, у 6,8 % имелись боли в позвоночнике. У данных пациентов достоверно установлены более высокая температура тела (лихорадка более 38 °С) и высокий уровень С-реактивного белка. Интересные данные приводят Е. Lau et al. [10], которые сообщают о снижении плотности костной ткани на фоне перенесенного COVID-19, независимо от приема глюкокортикостероидов (ГКС).

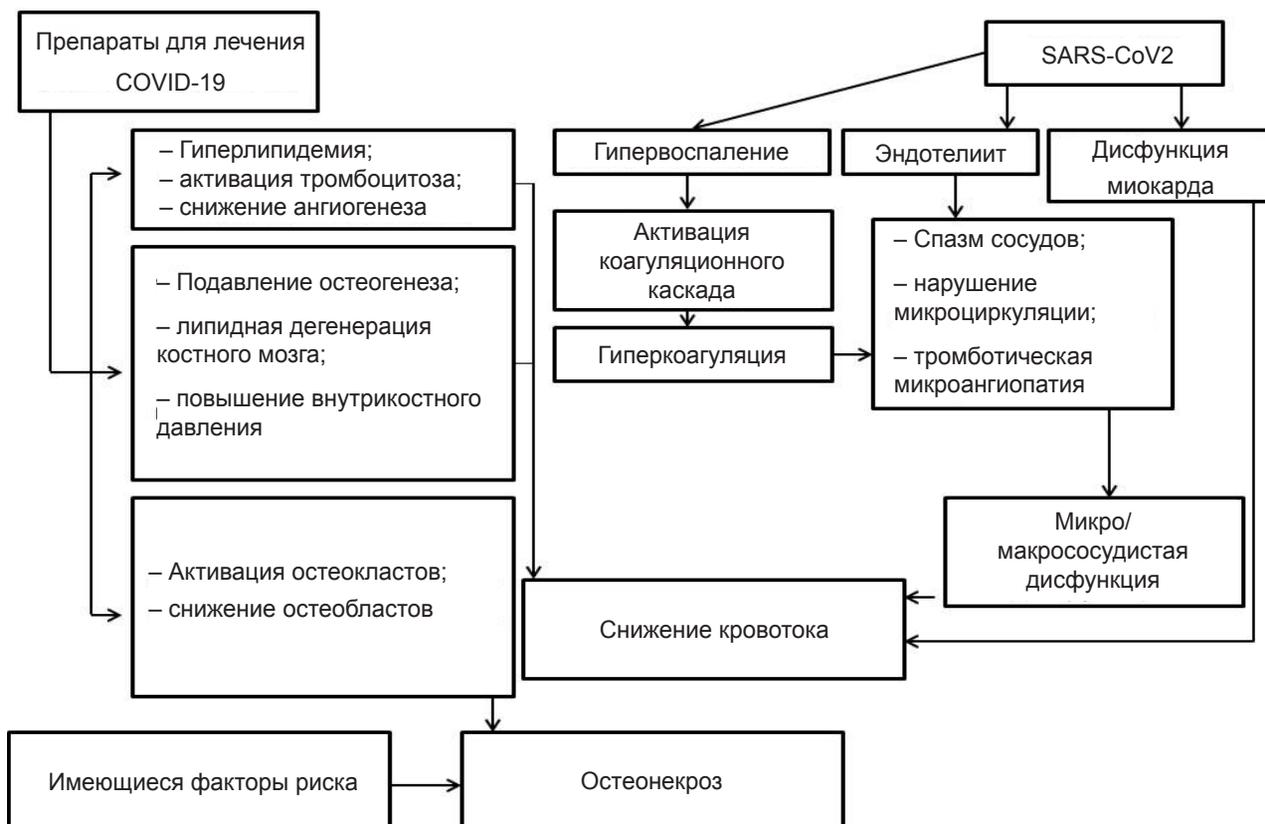
Несмотря на то, что точный механизм поражения мышечной ткани вирусом до сих пор до конца не изучен, в исследовательской модели на лабораторных мышах, зараженных COVID-19, отмечалось снижение мышечной массы в течение первых 4 дней на 20 % и более [11]. По данным аутопсии пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, в структуре мышечной ткани обнаруживались признаки атрофии на фоне спорадического и локального некроза мышечной ткани и ее инфильтрация иммунными клетками [12]. В исследовании L. Mao et al. [13] из 214 пациентов, болевших COVID-19 разной степени тяжести, у 19 % отмечалось повышение креатинкиназы более 200 Ед/л. В другом исследовании N. Lee et al. [14] удалось установить прямую корреляцию уровня креатинкиназы со степенью тяжести: средняя степень тяжести – 269 Ед/л, тяжелая – 609 Ед/л.

НКИ может напрямую поражать эндотелиальные клетки посредством взаимодействия с рецептором ангиотензин-превращающего фермента [15]. Некоторые исследования подчеркивают, что сосудистое воспаление является ключевым в патогенезе COVID-19. Иммунный ответ на вирус, в свою очередь, приводит к гиперкоагуляции системы гемостаза. Сосудистые изменения, наблюдаемые при поражении COVID-19, включают в себя эндотелиит, сужение и разрыв сосудов, тромботическую микроангиопатию, капиллярную дисфункцию, сопровождающиеся плохой оксигенацией. Комбинация гипервоспаления с гиперкоагуляцией приводит к широкому нарушению функции сосудов при COVID-19. В дополнение к возможному прямому поражению вирусом мышечной ткани в литературе широко обсуждается опосредованное аутоиммунное влияние системной воспалительной реакции. Значительное увеличение провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и TNF- $\alpha$ ) вызывает протеолиз мышечных фибрилл и снижает синтез мышечных белков. Непосредственно IL-1 $\beta$  и IL-6 повышают активность мышечных фибробластов [16].

Некоторые авторы [17, 19] связывают жалобы на артралгию с хондролизисом из-за повышения уровня IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , что может приводить к обострению деформирующего артроза и тендинопатиям.

В основе прямого поражения костной ткани считают повышение уровня CXCL-10, IL-17 и TNF- $\alpha$  цитокинов, снижающих остеогенез, пролиферацию и дифференцировку остеобластов [19, 20]. Остеонекрозы различной локализации возникают у 5–58 % пациентов. В основном поражаются головка бедренной кости и ее мыщелки, головка плечевой кости, таранная и пяточная кости [21]. Причинами данного осложнения считаются влияние респираторного дистресс-синдрома, а именно комбинация гиперкоагуляции, агрегации лейкоцитов и воспаления сосудистой стенки, вследствие способности вируса вызывать экспрессию гена TRIM-55 убиквитинлигазы E-3 в гладкомышечных клетках сосудов. Все это нарушает кровоток в костной ткани и приводит к развитию остеонекроза (*рисунок*). Таким образом, в настоящее время считается, что COVID-19 способен напрямую поражать костно-мышечную систему.

Кроме патологического влияния на костно-суставную систему человека непосредственно самой коронавирусной инфекции, лекарственные препараты, используемые для неспецифической терапии COVID-19, могут самостоятельно оказывать деструктивное воздействие на опорно-двигательный аппарат. Среди наиболее активно применявшихся препаратов, мы выделили пять основных, которые назначались с первых временных методических рекомендаций Минздрава России от весны 2020 г.: хлорохин / гидроксихлорохин, ингибиторы протеаз (лопинавир/ритонавир), моноклональные антитела к ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибиторы JAK-киназы, ГКС (*таблица*).



Патогенез остеонекроза при новой коронавирусной инфекции COVID-19  
 Pathogenesis of osteonecrosis in the new coronavirus infection COVID-19

**Влияние коронавирусной инфекции, а также ее лекарственной терапии на изменения костно-суставной системы**  
**The effect of coronavirus infection, as well as its drug therapy on changes in the bone and joint system**

Наименование инфекции/ лекарственного препарата	Влияние на костно-суставную систему	Публикации
Коронавирусные инфекции	Остеонекроз, артралгия, миалгия, тендинит, астения	[10, 12, 14, 18, 47]
Хлорохин/гидроксихлорохин	Миалгия, астения, снижение активности остеокластов	[24]
Моноклональные антитела против ИЛ-6	Не влияют на изменения в костно-мышечной системе	[31]
Ингибиторы протеаз	Остеопения, остеопороз, остеонекроз	[30, 52]
Ингибиторы JAK-киназ	<i>In vitro</i> подавляют остеокласты, <i>in vivo</i> не влияют	[25, 26, 27]
ГКС	Остеопороз, остеонекроз	[2, 33, 37, 39, 40, 42, 43, 48, 49, 50, 51]

**Влияние хлорохина/гидроксихлорохина на костно-мышечную систему.** Основными синтетическими производными аминоинолиновых препаратов, обладающих выраженным клиническим эффектом, являются хлорохина дифосфат и гидроксихлорохина сульфат. Оба препарата показали активность против НКИ *in vitro*, однако их клинический эффект остается противоречивым. Впервые эффект от препаратов был замечен в 1943 г., когда было отмечено снижение проявлений артрита у солдат при специфической профилактике малярии. Первые исследования лечения аутоиммунных заболеваний описаны в 1951 г., когда хлорохин использовался для лечения системной красной волчанки (СКВ) у 18 пациентов с хорошим результатом [22]. В настоящее время оба препарата используются при лечении СКВ, ревматоидного артрита, антифосфолипидного синдрома и саркоидозе [23]. Механизм их противовирусного действия связан с увеличением pH клеточных мембран, что затрудняет вирусу путь проникновения внутрь клетки [24]. В то же время данные препараты оказывают иммуномодулирующий эффект, предо-

твращая развитие респираторного дистресс-синдрома [25], что особенно важно у больных с тяжелыми формами COVID-19. С другой стороны, оба препарата широко распространяются в сердечной и скелетной мышечной тканях, вызывая в них некроз миофибрилл и вакуолярную миопатию. Гидрофобная область молекулы хлорохина взаимодействует с фосфолипидами мембран, вызывая нейтрализацию фосфатных групп и вытеснение кальция. Препараты проникают в лизосомы и накапливаются в них, приводя к нарушению деградации лизосомального белка и накоплению вакуолей, содержащих мембранные фосфолипиды и гликоген. Все это приводит к некрозу миофибрилл [26]. Данные изменения визуализируются с помощью электронной микроскопии в виде криволинейных тел и пластинчатых структур, называемых миелоидными телами. Эти специфические структуры выявляются только при болезни Баттена и миопатии, вызванной хлорохином и гидроксихлорохином [27]. Таким образом, использование хлорохиновых препаратов приводит к генерализованной мышечной слабости, связанной с

токсичностью, подтверждаемой ростом биохимических маркеров (в первую очередь, креатинкиназы), а также изменениями на электрокардиограмме и в мышечной ткани.

В единственном исследовании [28], посвященном влиянию гидроксихлорохина на костную ткань, показано снижение функции остеокластов *in vitro* и *in vivo*. Применение хлорохиновых препаратов не позволяет выделять специфические кислоты, необходимые для костной резорбции, что отражается в снижении маркера резорбции костной ткани  $\beta$ -СТх.

**Влияние ингибиторов протеаз (лопинавир/ритонавир) на костно-мышечную систему.** На сегодняшний день в целом ряде метаанализов описываются риски развития остеонекроза от приема ингибиторов протеаз. В частности, прием лопинавира/ритонавира связывают с повышенным риском развития аваскулярного остеонекроза головки бедра. Ретроспективный анализ, проведенный F. Gutierrez et al. [29], показал увеличение случаев некроза головки бедренной кости с 1,6 до 14 на 1000 человек после начала использования препарата. P. Tebas et al. [30] в своем исследовании пришли к выводу, что мужчины, получавшие ингибиторы протеазы, имели более высокую частоту остеопении и остеопороза в соответствии с определениями Всемирной организации здравоохранения, по сравнению с пациентами группы сравнения. Так, относительный риск развития остеонекроза оценивался в 2,19 (95 %-й доверительный интервал (ДИ): 1,13–4,23;  $p=0,02$ ). Причиной данного осложнения считается сочетание нарушения липидного обмена и снижения плотности костной ткани.

**Влияние моноклональных антител к ИЛ-6 (тоцилизумаб) на костно-мышечную систему.** В доступной литературе есть только одна статья по изучению влияния тоцилизумаба на костную ткань. L. Lehrskov et al. [31] пришли к выводу, что резорбция и формирование кости, оцениваемые по изменениям маркера СТХ и P1NP соответственно, оставались неизменными после кратковременного и длительного использования блокаторов рецептора ИЛ-6. Более того, резкое повышение уровней циркулирующего ИЛ-6 (посредством инфузии *rhIL-6*) не влияло на плазменный СТХ и P1NP. Таким образом, ИЛ-6 не играет важной роли в регуляции процессов резорбции и формирования костей у человека.

**Влияние ингибиторов JAK-киназ на костно-мышечную систему.** Известно, что ингибиторы янус-киназ способны подавлять остеокластогенез. В месте резорбции костной ткани остеобластами выделяются два цитокина: активатор рецептора ядерного фактора-лиганда  $kB$  (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). RANKL взаимодействует со своим рецептором на предшественнике остеокластов, вызывая их окончательную дифференцировку [32]. Селективное ингибирование янус-киназы-2 приводит к подавлению RANKL-индуцированной дифференцировки остеокластов [33]. Это нашло применение в лечении ревматоидного артрита. Радиологически было отмечено значительное снижение эрозии хряща и сужения суставной щели при использовании ингибиторов янус-киназ [34], хотя *in vivo* роль в подавлении остеокластогенеза не была доказана: различия в количестве остеокластов при отмене препарата у контрольной группы и группы исследования не было обнаружено [35]. Таким образом, JAK-киназы потенциально могут оказывать негативное влияние на костно-суставную систему человека, но для большей объективизации данных необходимы дополнительные исследования.

**Влияние глюкокортикостероидов на костно-мышечную систему.** Достоверно известно, что ГКС эффективны при лечении ТОРС, поскольку снижают воспаление и улучшают функцию легких и других органов.

Последние многоцентровые исследования показывают, что раннее назначение дексаметазона способно сократить время искусственной вентиляции легких и снизить смертность у пациентов с ТОРС [33]. Последние рекомендации указывают, что ГКС следует использовать при цитокиновом шторме, если тоцилизумаб неэффективен [36]. Результаты систематических обзоров и метаанализов прямо говорят о необходимости использования ГКС у больных с COVID-19 в тяжелых случаях [37].

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений при приеме ГКС не только для лечения тяжелой формы НКИ, но и ряда других аутоиммунных и системных заболеваний, является аваскулярный остеонекроз [38]. ГКС усиливают резорбцию костной ткани путем усиления дифференцировки остеокластов, подавляют остеобластогенез, вызывают апоптоз остеобластов и остеоцитов, а также подавляют продукцию гормона роста.

Считается, что риск развития патологических переломов напрямую зависит от дозы и длительности приема, быстро снижаясь при отмене. Авторы многочисленных исследований подчеркивают необходимость использования минимально допустимых доз [39]. В большом когортном исследовании на 1326 пациентах, перенесших SARS-COV-19 и получавших курсовые дозы ГКС, риск аваскулярного некроза оценен в 7,5 (ДИ 95 %: 2,34–24,04;  $p<0,001$ ) [40]. В другом исследовании, проведенном L. Hui et al. [41], отмечается остеонекроз у 39 % пациентов после 3 месяцев использования ГКС [41]. Регрессионный анализ показал прямую связь между суточной дозой ГКС и развитием остеонекроза [42]. G. Motomura et al. [43] вводили кроликам метилпреднизолон, оценивая риск остеонекроза: 1, 5, 20 и 40 мг/кг, при этом риск оценен в 0, 42, 70 и 96 % соответственно [43]. J. C. Marsh et al. [44] использовали дозы в 5 и 1 мг/кг ежедневно и обнаружили возникновение остеонекроза в группе с 5 мг/кг. M. A. Mont et al. [45] также отмечали связь дозы в 40 мг ежедневного приема с остеонекрозом, риск оценен в 3,6 %, увеличиваясь на каждые 10 мг.

В литературе также обсуждается роль кумулятивной дозы. J. F. Griffin et al. [46] отмечали риск остеонекроза в 0,6 % при суммарной дозе менее 3 г преднизолона и 13 %, если доза превышает 3 г. R. Zhao et al. [46] наблюдали нелинейную зависимость между кумулятивной дозой и остеонекрозом. Когда общая доза метилпреднизолона составляла менее 5 г, риск остеонекроза оставался относительно низким. Однако по мере увеличения общей дозы с 5 до 10 г риск повышался. Риск был самым высоким, когда общая доза составляла от 10 до 15 г. Считается, что низкая кумулятивная доза кортикостероидов (метилпреднизолон  $<5$  г) относительно безопасна для пациентов с SARS. Авторы также подчеркивали роль длительности стероидной терапии: относительный риск возрастает в 1,29 раза (95 % ДИ 1,09–1,53,  $p=0,003$ ) после каждых 10 дней приема. При этом отмечается, что связь нелинейная.

Время развития остеонекроза отличается по данным разных авторов. Так, M. D. McKee et al. [48] сообщают о формировании остеонекроза через 16,6 месяца (6–33 месяцев) после назначения кортикостероидов. В других источниках указывается среднее время возникновения аваскулярного некроза в течение от 6 месяцев до 1 года [48, 49]. В то же время появляются сообщения о развитии некроза головки бедра после перенесенного COVID-19. В исследованиях отмечается развитие некроза головки бедренной кости через 58 дней (45–67) при средней дозе преднизолона в 758 мг [50]. Авторы высказывают предположение, что доза глюкокортикоидов, необходимая для развития остеонекроза, при COVID-19 ниже, чем при использовании ГКС при лечении других патологий. Однако патофизиологические механизмы, описанные в статье, были

основаны на патогенезе SARS-COV-1 2003 г. В связи с этим требуются дальнейшие исследования *in vitro*, *in vivo*. Поскольку данные об остеонекрозе при COVID-19 очень редки, большинство статей о факторах риска и результатах лечения также основываются на исследованиях SARS-COV-1 2003 г.

**Заключение.** При анализе отечественных и зарубежных публикаций, посвященных терапии COVID-19, отмечено патологическое влияние на костно-суставную и мышечную системы как самой коронавирусной инфекции, так и лекарственных препаратов, направленных на ее лечение. В связи с последовательными «волнами» пандемии COVID-19 число пациентов, получающих неспецифическую терапию, включающую в себя ГКС, в ближайшие годы будет увеличиваться. Предварительные данные о COVID-19 и аналогичных тенденциях при эпидемии SARS-COV-1 2003 г. показывают, что патогенез SARS-COV-2 и лечение высокими дозами ГКС могут повышать риск развития остеонекроза у пациентов, что, в свою очередь, приведет к росту ортопедических заболеваний у пациентов молодого возраста и средневозрастной группы в ближайшем будущем. Таким образом, в настоящее время требуются исследования по изучению риска, патогенеза поражения костно-мышечной системы после COVID-19 и эффективности профилактических и терапевтических мероприятий у таких пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Nasiri M., Haddadi S., Tahvildari A. et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. P. 459. Doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10223. P. 497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) : клинико-эпидемиологические аспекты // *Архив внутренней медицины*. 2020. Т. 10, № 2. С. 87–93. Doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Тыренко В. В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Артериальная гипертензия*. 2020. Т. 26, № 3. С. 248–262. Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262.
- Leung T. W., Wong K. S., Hui A. C. et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome : a postmortem case series // *Arch Neurol*. 2005. Vol. 62, № 7. P. 1113–1117. Doi: 10.1007/BF00389502
- Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : в фокусе правый

- желудочек // *The Scientific Heritage*. 2020. Vol. 56–2, № 56. P. 52–58. Doi: 10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58.
- Disser N. P., De Micheli A. J., Schonk M. M. et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19 // *J. Bone Joint Surg Am*. 2020. Vol. 102, № 14. P. 1197–1204. Doi: 10.2106/jbjs.20.00847
  - Paliwal V. K., Garg R. K., Gupta A., Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 // *Neurol Sci*. 2020. Vol. 41, № 11. P. 3039–3056. Doi: 10.1007/s10072-020-04708-8.
  - Hoong C. W. S., Amin M., Tan T. C., Lee J. E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms // *Int J Infect Dis*. 2021. Vol. 104. P. 363–369. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.031.
  - Lau E., Chan F., Hui D. et al. Reduced bone mineral density in male severe acute respiratory syndrome (SARS) patients in Hong Kong // *Bone*. 2005. Vol. 37, № 3. P. 420–424. Doi: 10.1016/j.bone.2005.04.018.
  - McCray P., Pewe L., Wohlford-Lenane C. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J Virol*. 2007. Vol. 81, № 2. P. 813–821. Doi: 10.1128/JVI.02012-06.
  - Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China // *J Pathol*. 2003. Vol. 200, № 3. P. 282–289. Doi: 10.1002/path.1440.
  - Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 77, № 6. P. 683–690. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
  - Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 15, № 348. P. 1986–1994. Doi: 10.1056/NEJMoa030685.
  - Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Кудайбергенова И. О. и др. Поражение мышечной системы при COVID-19 // *Архив внутренней медицины*. 2021. Т. 11, № 2. С. 146–153. Doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153.
  - Madaro L., Passafaro M., Sala D. et al. Denervation-activated STAT3-IL-6 signalling in fibro-adipogenic progenitors promotes myofibres atrophy and fibrosis // *Nat. Cell Biol*. 2018 Vol. 20, № 8. P. 917–927. Doi: 10.1038/s41556-018-0151-y.
  - Easom N., Moss P., Barlow G. et al. Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection: experience from a UK regional infectious disease unit // *Influenza Other Respir Viruses*. 2020. Vol. 14, № 4. P. 374–379. Doi: 10.1111/irv.12739.
  - Induction of apoptosis in chondrocytes by tumor necrosis factor-alpha / T. Aizawa, T. Kon, T. Einhorn, L. Gerstenfeld // *J. Orthop. Res*. 2001. Vol. 19, № 5. P. 785–796. Doi: 10.1016/S0736-0266(00)00078-4.
  - Liu P., Lee S., Knoll J. et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis // *Cell. Death. Differ*. 2017. Vol. 24, № 4. P. 672–682. Doi: 10.1038/cdd.2016.165.
  - Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha / L. Gilbert, X. He, P. Farmer, S. Boden // *Endocrinology*. 2000 Vol. 141, № 11. P. 3956. Doi: 10.1210/endo.141.11.7739.
  - Griffith J. F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011. Vol. 15, № 5. P. 554–560. Doi: 10.1055/s-0031-1293500.
  - Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity / I. Ben-Zvi, S. Kivity, P. Langevitz, Y. Shoenfeld // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2012. Vol. 42, № 2. P. 145–153. Doi: 10.1007/s12016-010-8243-x
  - The biological and clinical activity of anti-malarial drugs in autoimmune disorders / E. Taherian, A. Rao, C. Malemud, A. Askari // *Curr. Rheumatol. Rev*. 2013. Vol. 9. P. 45–62. Doi: 10.2174/1573397111309010010.
  - Yao X., Ye F., Zhang M. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clin. Infect. Dis*. 2020. P. 237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237.
  - Schrezenmeier E., Dornier T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020. Vol. 16. P. 155–166. Doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
  - Kuncl R., Wiggins W. Toxic myopathies // *Neurol. Clin*. 1988. Vol. 6, № 3. P. 593-619.
  - Inhibition of lysosomal function in red and white skeletal muscles by chloroquine / W. Stauber, A. Hedge, J. Trout, B. Schottelius // *Exp. Neurol*. 1981 Vol. 71. P. 295–306. Doi: 10.1016/0014-4886(81)90090-X.
  - Both T. Zillikens M., Schreuders-Koedam M. et al. Hydroxychloroquine affects bone resorption both in vitro and in vivo // *J. Cell. Physiol*. 2018. Vol. 233, № 2. P. 1424–1433. Doi: 10.1002/jcp.26028.

29. Gutierrez F., Padilla S., Ortega E. et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors // *AIDS*. 2002. Vol. 16. P. 481–483. Doi: 10.1097/00002030-200202150-00021.
30. Tebas P., Powderly W., Claxton S. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy // *AIDS*. 2000. Vol. 14, № 4. P. 63–67. Doi: 10.1097/00002030-200003100-00005.
31. Lehrsok L., Kjeldsen S., Lyngbæk M. et al. Interleukin-6 May Not Affect Bone Resorption Marker CTX or Bone Formation Marker P1NP in Humans // *J. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 4, № 9. Doi: 10.1210/jendso/bvaa093.
32. Takayanagi H., Kim S., Koga T. et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts // *Dev. Cell*. 2002. Vol. 3, № 6. P. 889–901. Doi: 10.1016/s1534-5807(02)00369-6.
33. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, № 3. P. 267–276. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
34. Taylor P. C., Keystone E. C., van der Heijde D. et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med*. 2017. Vol. 376, № 7. P. 652–662. Doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
35. Johnson R. W., Brennan H. J., Vrahnas C. The primary function of gp130 signaling in osteoblasts is to maintain bone formation and strength, rather than promote osteoclast formation // *Sims NA J. Bone Miner. Res*. 2014. Vol. 29, № 6. P. 1492–1505. Doi: 10.1002/jbmr.2159.
36. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1033–1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
37. Yang Z., Liu J., Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis // *J. Infect*. 2020. Vol. 81, № 1 P. e13–e20. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
38. Griffith J. F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011. Vol. 15, № 5. P. 554–560. Doi: 10.1055/s-0031-1293500.
39. Chotiarnwong P., McCloskey E. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020. Vol. 16. P. 437–447. Doi: 10.1038/s41574-020-0341-0.
40. Sing C. W., Tan K., Wong I. et al. Long-term outcome of short-course high-dose glucocorticoids for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) : a 17-year follow-up in SARS survivors // *Clin. Infect. Dis*. 2021. Vol. 72, № 10. P. 1830–1833. Doi: 10.1093/cid/ciaa992.
41. Hui L., de Vlas S. J., Liu W., et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study // *Trop. Med. Int. Health*. 2009. Vol. 14. P. 79–84. Doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x.
42. Shen J., Liang B. L., Zeng Q. S. 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. Vol. 84, № 21. P. 1814–1817. Doi: 10.2147/DDDT.S298691.
43. Motomura G., Yamamoto T., Irisa T. et al. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits // *J. Rheumatol*. 2008. Vol. 35, № 12. P. 2395–2399. Doi: 10.3899/jrheum.080324.
44. Marsh J. C., Zomas A., Hows J. M. et al. Avascular necrosis after treatment of aplastic anaemia with antilymphocyte globulin and high-dose methylprednisolone // *Br. J. Haematol*. 1993. Vol. 84, № 4. P. 731–735. Doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03153.x.
45. Mont M. A., Pivec R., Banerjee S. et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis : meta-Analysis and Systematic Literature Review // *J. Arthroplasty*. 2015. Vol. 30, № 9. P. 1506–1512. Doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036.
46. Griffith J. F., Antonio G. E., Kumta S. M. et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids // *Radiology*. 2005. Vol. 235, № 1. P. 168–175. Doi: 10.1148/radiol.2351040100.
47. 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. Vol. 28, № 3. P. 1027–1034. Doi: 10.1007/s00198-016-3824-z.
48. McKee M. D., Waddell J. P., Kudo P. A. et al. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy : a report of 15 cases // *CMAJ*. 2001. Vol. 164. P. 205–206.
49. Assouline-Dayan Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // *Semin Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 32. P. 94–124. Doi: 10.1053/sarh.2002.33724.
50. Agarwala S. R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19. // *BMJ Case Reports CP*. 2021. Vol. 14. P. 242101. Doi: 10.1136/bcr-2021242101.

## REFERENCES

- Nasiri M., Haddadi S., Tahvildari A. et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Medicine*. 2020;7:459. Doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Yu., Yankovskaya Y. D., Burova S. V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. Doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
- Fisun A. Y., Cherkashin D. V., Tyrenko V. V. et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):248–262. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262.
- Leung T. W., Wong K. S., Hui A. C. et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series // *Arch Neurol*. 2005;62(7):1113–1117. Doi: 10.1007/BF00389502
- Sabirov I. S., Murkamilov I. T., Fomin V. V. Hepatobiliary system and novel coronavirus infection (COVID-19) // *The Scientific Heritage*. 2020;56-2(56):52–58. Doi: 10.24412/9215-0365-2020-56-2-52-58.
- 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. Doi: 10.2106/jbjs.20.00847
- Paliwal V. K., Garg R. K., Gupta A., Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 // *Neurol Sci*. 2020;41(11):3039–3056. Doi: 10.1007/s10072-020-04708-8.
- Hoong C. W. S., Amin M., Tan T. C., Lee J. E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms // *Int J Infect Dis*. 2021;104:363–369. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.031.
- Lau E., Chan F., Hui D. et al. 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.
- McCray P., Pewe L., Wohlford-Lenane C. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J Virol*. 2007;81(2):813–821. Doi: 10.1128/JVI.02012-06.
- Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China // *J Pathol*. 2003; 200(3):282–289. Doi: 10.1002/path.1440.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *N Engl J Med*. 2003;15(348):1986–1994. Doi: 10.1056/NEJMoa030685.
- Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Kudaibergenova I. O. et al. Damage of the Muscle System in Covid-19 // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2.):146–153. (In Russ.). Doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153.
- Madaro L., Passafaro M., Sala D. et al. Denervation-activated STAT3-IL-6 signalling in fibro-adipogenic progenitors promotes myofibres atrophy and fibrosis // *Nat Cell Biol*. 2018;20(8):917–927. Doi: 10.1038/s41556-018-0151-y.
- Easom N., Moss P., Barlow G. et al. Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection: experience from a UK regional infectious disease unit // *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(4):374–379. Doi: 10.1111/irv.12739.
- Induction of apoptosis in chondrocytes by tumor necrosis factor-alpha / T. Aizawa, T. Kon, T. Einhorn, L. Gerstenfeld // *J Orthop Res*. 2001; 19(5):785–796. Doi: 10.1016/S0736-0266(00)00078-4.
- Liu P., Lee S., Knoll J. et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis // *Cell Death Differ*. 2017;24(4):672–682. Doi: 10.1038/cdd.2016.165.

20. Gilbert L., He X., Farmer P., Boden S. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Endocrinology*. 2000;141(11):3956. Doi: 10.1210/endo.141.11.7739.
21. Griffith J. F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(5):554–560. Doi: 10.1055/s-0031-1293500.
22. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity // I. Ben-Zvi, S. Kivity, P. Langevitz, Y. Shoenfeld // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(2):145–153. Doi: 10.1007/s12016-010-8243-x
23. Taherian E., Rao A., Malemud C., Askari A. The biological and clinical activity of anti-malarial drugs in autoimmune disorders // *Curr Rheumatol Rev*. 2013;9:45–62. Doi: 10.2174/1573397111309010010.
24. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clin Infect Dis*. 2020;237. Doi: 10.1093/cid/ciaa237.
25. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:155–166. Doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
26. Kuncel R., Wiggins W. Toxic myopathies // *Neurol Clin*. 1988;6(3):593–619.
27. Stauber W., Hedge A., Trout J., Schottelius B. Inhibition of lysosomal function in red and white skeletal muscles by chloroquine // *Exp Neurol*. 1981;71:295–306. Doi: 10.1016/0014-4886(81)90090-X.
28. Both T., Zillikens M., Schreuders-Koedam M. et al. Hydroxychloroquine affects bone resorption both in vitro and in vivo // *J Cell Physiol*. 2018;233(2):1424–1433. Doi: 10.1002/jcp.26028.
29. Gutierrez F., Padilla S., Ortega E. et al. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: incidence and associated factors // *AIDS*. 2002;16:481–483. Doi: 10.1097/00002030-200202150-00021.
30. Tebas P., Powderly W., Claxton S. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy // *AIDS*. 2000;14(4):63–67. Doi: 10.1097/00002030-200003100-00005.
31. Lehrsков L., Kjeldsen S., Lyngbæk M. et al. Interleukin-6 May Not Affect Bone Resorption Marker CTX or Bone Formation Marker P1NP in Humans // *J Endocr Soc*. 2020;4(9). Doi: 10.1210/jendso/bvaa093.
32. Takayanagi H., Kim S., Koga T. et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts // *Dev Cell*. 2002;3(6):889–901. Doi: 10.1016/s1534-5807(02)00369-6.
33. Villar J., Ferrando C., Martínez D. 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.
34. Taylor P. C., Keystone E. C., van der Heijde D. et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis // *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–662. Doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
35. Johnson R. W., Brennan H. J., Vrahnas C. The primary function of gp130 signaling in osteoblasts is to maintain bone formation and strength, rather than promote osteoclast formation // *Sims NA J Bone Miner Res*. 2014;29(6):1492–1505. Doi: 10.1002/jbmr.2159.
36. Mehta P., McAuley D. F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
37. Yang Z., Liu J., Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis // *J Infect*. 2020;81(1):e13–e20. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
38. Griffith J. F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(5):554–560. Doi: 10.1055/s-0031-1293500.
39. Chotiyarnwong P., McCloskey E. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment // *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:437–447. Doi: 10.1038/s41574-020-0341-0.
40. Sing C. W., Tan K., Wong I. et al. Long-term outcome of short-course high-dose glucocorticoids for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): a 17-year follow-up in SARS survivors // *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):1830–1833. Doi: 10.1093/cid/ciaa992.
41. Hui L., de Vlas S. J., Liu W., et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study // *Trop Med Int Health*. 2009;14:79–84. Doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02187.x.
42. Shen J., Liang B. L., Zeng Q. S. 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. Doi: 10.2147/DDDT.S298691.
43. Motomura G., Yamamoto T., Irida T. et al. Dose effects of corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits // *J Rheumatol*. 2008;35(12):2395–2399. Doi: 10.3899/jrheum.080324.
44. Marsh J. C., Zomas A., Hows J. M. et al. 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.
45. Mont M. A., Pivec R., Banerjee S. et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: meta-Analysis and Systematic Literature Review // *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1506–1512. Doi: 10.1016/j.arth.2015.03.036.
46. Griffith J. F., Antonio G. E., Kumta S. M. et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids // *Radiology*. 2005;235(1):168–175. Doi: 10.1148/radiol.2351040100.
47. 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.
48. McKee M. D., Waddell J. P., Kudo P. A. et al. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: a report of 15 cases // *CMAJ*. 2001;164:205–206.
49. Assouline-Dayan Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32:94–124. Doi: 10.1053/sarh.2002.33724.
50. Agarwala S. R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19. // *BMJ Case Reports CP*. 2021;14:242101. Doi: 10.1136/bcr-2021242101.

#### Информация об авторах:

**Цед Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8392-5380; **Муштин Никита Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии и ортопедии, врач – травматолог-ортопед 2-го травматолого-ортопедического отделения НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7264-7861; **Дулаев Александр Кайсинович**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, член АО «Травма России», руководитель отдела травматологии, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4079-5541; **Шмелев Антон Владимирович**, врач – травматолог-ортопед 2-го травматолого-ортопедического отделения НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1181-6545.

#### Information about authors:

**Tsed Alexandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 2<sup>nd</sup> Traumatological and Orthopedic Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8392-5380; **Mushtin Nikita E.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Orthopedic Traumatologist of the 2<sup>nd</sup> Traumatological and Orthopedic Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7264-7861; **Dulaev Alexandr K.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Member of AO Trauma Russia, Head of the Traumatology Department, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4079-5541; **Shmelev Anton V.**, Orthopedic Traumatologist of the 2<sup>nd</sup> Traumatological and Orthopedic Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1181-6545.