

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«РОСТОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»
ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА КОСТЕЙ В
АСПЕКТЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОГО
COVID-19**

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО
ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ, НЕВРОЛОГОВ,
ТЕРАПЕВТОВ, ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ**

Ростов-на-Дону
2022

Информационное письмо подготовлено главным внештатным травматологом-ортопедом министерства здравоохранения Ростовской области, заведующим травматолого-ортопедическим отделением ГБУ РО «РОКБ» Глуховым А.В., врачами травматолого-ортопедического отделения Лапухиным А.О., Мегидем Р.М., Касьяненко В.В., Гаркушей М.Н., Чигиревым А.А.

Введение

Асептический некроз кости (остеонекроз) – поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающие в ответ на нарушение в ней кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости.

Идиопатический остеонекроз – асептический некроз причина которого не установлена.

Вторичный остеонекроз – асептический некроз костей, возникший на фоне приема глюкокортикоидов, злоупотребления алкоголем, лучевой или химиотерапии, аутоиммунных заболеваний, атипичной пневмонии, коагулопатий или травмы.

Актуальность

Асептический некроз представляет значительную медико-социальную проблему. Особенностью данной патологии является то, что она поражает молодых работоспособных людей. По данным различных авторов средний возраст составляет 32 года, соотношение заболеваемости мужчин к женщинам 3:1. [2].

В Российской Федерации асептический некроз в структуре заболеваемости костно-мышечной системы взрослого населения не выделен, хотя по расчетам и экстраполяции зарубежных данных ежегодно должно выявляться от 5 до 8 тысяч новых случаев заболевания.

В Великобритании согласно базам исследований общей практики и Сети улучшения здоровья за период с 1989 по 2003 год. Заболеваемость асептическим некрозом в период между 1989 и 2003 годами находилась в диапазоне от 1,4 до 3,0 на 100 000 населения. При этом в 75,9% случаях поражалась головка бедренной кости. Основной этиологический фактор выделяется стероид индуцированный некроз [3].

Клинические наблюдения:

1. Женщина 27 лет (Пациент 1) – Жалобы при обращении: на распирающие, пульсирующие боли в области медиального мыщелка левой бедренной кости, ночные боли. (7 баллов) по ВАШ. Нарушение опороспособности на левую нижнюю конечность. Соматический и наследственный анамнез не отягощен. В мае 2021 г. перенесла ОРВИ в легкой форме. 6 октября 2021 г. выполнено СКТ левого коленного сустава – асептический некроз медиального мыщелка левой бедренной кости. 2 стадия по J.N.Insall, 1984.

25 ноября 2021 г. выполнена – артроскопия левого коленного сустава, декомпрессия очага некроза.



Назначено консервативное лечение: ходьба на костылях без нагрузки на левую нижнюю конечность. Эноксапарин натрия 0.4 мл подкожно 2 раза в день. Терапаратид 20 мкг подкожно 1 раз в день в течение 2 месяцев.

16 января 2022 г. выполнена – контрольная МРТ – асептический некроз медиального мыщелка левой бедренной кости. 2 стадия по J.N.Insall, 1984.



На контрольном осмотре: пациентка отмечает постоянные боли, тянущего характера по медиальной поверхности левого коленного сустава. Резкую боль в области медиального мыщелка левой бедренной кости при попытке активного и пассивного сгибания коленного сустава. Резкую боль в области медиального мыщелка левой бедренной кости при осевой нагрузке на левую нижнюю конечность. (7 баллов) по ВАШ.

Отсутствует улучшения по данным МРТ, увеличивается функциональная недостаточность по клиническим данным.

11 февраля 2022 г. выполнена имплантация эндопротеза левого коленного сустава, с одновременной реконструкцией биологической оси конечности.



В послеоперационном периоде, на 7 сутки пациентка отмечает восстановление функции коленного сустава, отсутствие болевого синдрома в левом коленном суставе (1 балл) по ВАШ.

2. Женщина 31 год (пациент 2) – Жалобы при обращении: на боли в области нижнего полюса надколенника в покое и при нагрузке.

Резкую боль в нижнем полюсе надколенника при активном и пассивном сгибании в коленном суставе (8 баллов по ВАШ). Семейный и соматический анамнез не отягощен. В сентябре 2021 г. перенесла COVID-19 средней степени тяжести. В процессе стационарного лечения пациентка получала антикоагулянты (эноксапарин натрия 1.6 мл в сутки) весь период, и дексаметазон суммарная доза которого 108 мг (в пересчете на преднизолон 720 мг). После выписки из стационара принимала 15 мг ривароксобана в сутки. Спустя 6 месяцев стала отмечать вышеуказанные жалобы.



В феврале 2022 г. выполнена МРТ коленного сустава – асептический некроз нижнего полюса надколенника. Выполнена артроскопия коленного сустава с декомпрессией очага некроза.

В раннем послеоперационном периоде пациентка отмечает снижение боли (3 балла) по ВАШ. Назначено: – терепаратид 20 мкг подкожно 1 раз в сутки в течение двух месяцев. – Ношение ортеза на коленный сустав. МРТ контроль через 2 месяца после операции. На контрольный осмотр не явилась.

3. Мужчина 36 (пациент 3) – без отягощенного соматического и семейного анамнеза в августе 2021 года перенес тяжелую форму COVID-19. Находился на стационарном лечении 17 дней. Пациенту назначались антикоагулянты (эноксапарин натрия 1,6 мл в сутки на весь период лечения), противовирусный препарат фавипиравир (3600 мг – 1 сут., затем 1600 мг – 6 сут.), В процессе стационарного лечения терапия дексаметазоном была продолжена в дозировке 20 мг ежедневно с последующим снижением до 4 мг к моменту выписки 272 мг (в пересчете на преднизолон 1813 мг). После выписки из стационара принимал 15мг ривароксобана в сутки.

В декабре 2021 года стали беспокоить боли распирающего характера в обоих тазобедренных суставах в покое, интенсивность болей снижалась при нагрузке. Боли в поясничном отделе позвоночника (6 баллов по ВАШ). Обратился к неврологу – начато консервативное лечение люмбалгии. В феврале 2022 года консервативное лечение не эффективно, болевой синдром сохраняется. Выполнена обзорная рентгенограмма таза – Двусторонний коксартроз, асептический некроз головок бедренных костей. ARCO 3C.

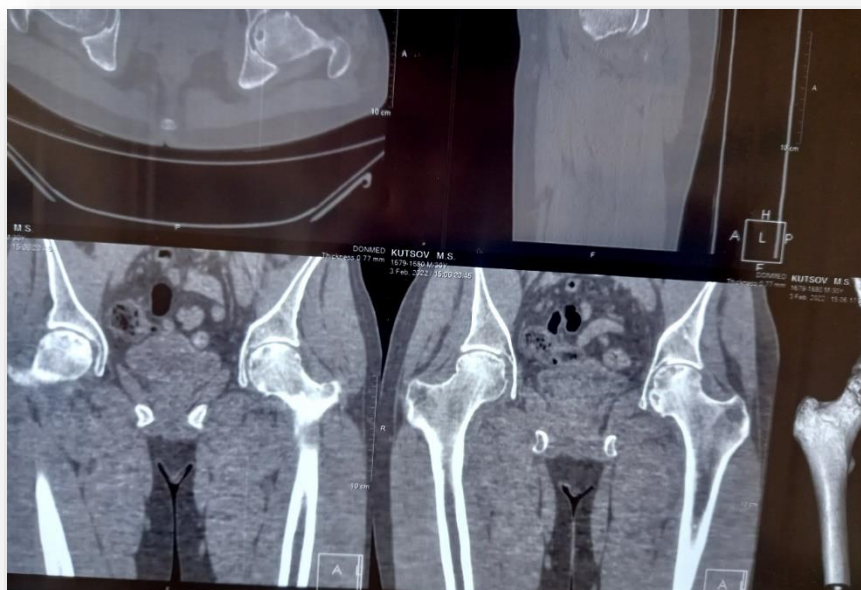


В связи с наличием субхондрального перелома головки правой бедренной кости (ARCO 3C) пациенту 3 было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

В позднем послеоперационном периоде пациент отмечает восстановление функции правой нижней конечности, отсутствие болевого синдрома в правом тазобедренном суставе (0 баллов по ВАШ).

4. Мужчина 31 год (пациент 4) – без отягощенного соматического и семейного анамнеза в августе 2021 года перенес COVID-19 средней степени тяжести. Находился на стационарном лечении 12 дней. В процессе стационарного лечения пациент получал антикоагулянты (эноксапарин натрия 1.6 мл в сутки) весь период, и дексаметазон суммарная доза которого 108 мг (в пересчете на преднизолон 720 мг). После выписки из стационара принимал 15 мг ривароксобана в сутки.

В феврале 2022 года стали беспокоить боли распирающего характера в обоих тазобедренных суставах в покое, интенсивность болей снижалась при нагрузке. (7 баллов по ВАШ).



В марте 2022 года выполнена СКТ таза – Двусторонний коксартроз, асептический некроз головок бедренных костей. ARCO 3С.

В связи с наличием субхондрального перелома головки правой бедренной кости (ARCO 3С) пациенту 4 было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

В позднем послеоперационном периоде пациент отмечает восстановление функции правой нижней конечности, отсутствие болевого синдрома в правом тазобедренном суставе (0 баллов по ВАШ).

5. Женщина 48 лет (пациент 5). В мае 2020 года перенесла тяжелую форму COVID-19. Находилась на стационарном лечении 20 дней. Пациентке назначались антикоагулянты (эноксапарин натрия 1,6 мл в сутки на весь период лечения). В процессе стационарного лечения терапия дексаметазоном была продолжена в дозировке 20 мг два раза в день ежедневно с последующим снижением до 4 мг к моменту выписки 576 мг (в пересчете на преднизолон 3840 мг). После выписки из стационара принимала 15 мг ривароксобана в сутки.

В мае 2021 года переболела в легкой форме COVID-19 самостоятельно принимала жаропонижающие препараты (парацетамол 0.5 мг 1 раз в день) в течение 5 дней. Через 7 дней после перенесенного заболевания стала беспокоить боль в правой пяточной кости. Боль распирающего характера, постоянная. Ночные боли. Опора на правую нижнюю конечность вызывает выраженный болевой синдром в правой пяточной кости. При пальпации резкая боль по латеральной поверхности в проекции тела пяточной кости.

Длительное время лечилась у невролога консервативно с мая 2021 по сентябрь 2021 без положительной клинической динамики, с сентября 2021 по декабрь 2021 лечилась у травматолога по месту жительства по поводу

тендопатии – без положительной клинической динамики. В марте на приеме у ортопеда выполнено МРТ правой стопы – асептический некроз тела пяточной кости.



В марте 2022 выполнена транскутанная остеоперфорация тела правой пяточной кости. Назначено терепаратид 20 мкг подкожно 1 раз в сутки. МРТ контроль через 1 месяц.

На контрольном осмотре: пациентка отмечает восстановление функции правой нижней конечности, отсутствие болевого синдрома в правой пяточной кости (0 баллов по ВАШ). По данным контрольного МРТ – положительная динамика, отсутствуют признаки характерные для асептического некроза.

На контрольном осмотре: пациентка отмечает восстановление функции правой нижней конечности, отсутствие болевого синдрома в правой пяточной кости (0 баллов по ВАШ).

Обсуждение



За первый квартал 2022 года к нам обратились пять пациентов с асептическим некрозом: два пациента с асептическим некрозом обоих тазобедренных суставов, один пациент с асептическим некрозом медиального мыщелка бедра, один пациент с асептическим некрозом надколенника, один пациент с асептическим некрозом пяточной кости. Четыре пациента в анамнезе перенесли COVID-19. На основании предположения о причастности новой коронавирусной инфекции в патогенезе

асептического некроза, нами был проведен поиск аналогичных клинических наблюдений в базах данных PubMed по ключевым словам и словосочетаниям: COVID, coronavirus, AVN, avascular necrosis, osteonecrosis.

Найдены шесть публикаций. Первая публикация касалась влияния тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) вызванного SARS на развитие асептического некроза. Убедительных данных получено не было, авторы пришли к выводу асептический некроз вызван приемом глюкокортикостероидов [2]. Вторая публикация – наблюдение одного случая асептического некроза

коленного сустава у женщины 78 лет, перенесшей COVID-19. Убедительных данных не получено, в пользу влияния коронавируса указано раннее развитие остеонекроза. Через месяц от начала заболевания. [5] Третья публикация касалась влияния коронавируса и его лечения на течение развившегося ранее стероид-индуцированного остеонекроза. Убедительных данных за влияние коронавируса на остеонекроз получено не было [6]. Четвертая публикация авторы рассматривают скелетно-мышечные последствия коронавируса. Рассматривают остеонекроз как следствие ряда факторов: системного воспалительного ответа, влияние коронавирусной инфекции на эндотелий сосудов и влияние глюкокортикоидов. [7]. В пятой публикации авторы рассматривают в патогенезе остеонекроза равнозначное влияние SARS-Cov-2, так и прием глюкокортикоидов. В пользу сосудистого генеза авторы приводят недавние статьи Ratchford, S. M – о сосудистых изменениях в нижних конечностях у молодых людей с SARS-Cov-2 [8], Goldman, I. A – тромбоз артерий нижних конечностей связанный с COVID-19 [9], В пользу стероидного генеза авторы приводят метаанализ Zhao, R.[11] – заболеваемости остеонекроза после лечения кортикостероидами после эпидемии атипичной пневмонии “SARS” 2003 года [10]. В шестой публикации авторы рассматривали клинические случаи двустороннего асептического некроза головок бедренных костей у 4х пациентов, перенесших COVID-19. Сделали выводы о многофакторном генезе остеонекроза. В пользу сосудистого генеза авторы приводят более короткие сроки развития асептического некроза (4 месяца), по сравнению с описанными в литературе стероид индуцированными некрозами.

При лечении пациентов с COVID 19, часто используются системные кортикостероиды. Патогенез стероид-индуцированного остеонекроза до конца не изучен. В литературе по данным разных авторов, на долю стероид индуцированного остеонекроза, отводится до 40 процентов случаев остеонекроза. Наиболее часто поражается головка бедренной кости, на втором месте коленные суставы, далее головка плечевой кости и голеностопный сустав со стопой. [17,18,19]. Xie, X. H., Wang, X. L с соавторами в своей публикации приводят различные механизмы, включая аномалию пула стволовых клеток костного мозга (СККМ), гиперлипидемию, жировую эмболию, состояние гиперкоагуляции, сосудистую эндотелиальную дисфункцию и апоптоз костных тканей. Автор указывает на то, что остеонекроз вызывается не одним, а несколькими факторами, и они влияют друг на друга. Что впоследствии приводит к ишемии костного мозга и остеонекрозу [13,14,16,21]. Li-LiGong в своем метаанализе указывает на генетические факторы развития стероид индуцированного остеонекроза. [15]

В настоящее время имеется большое количество публикаций, посвященные стероид индуцированному остеонекрозу. Но нет четких данных о длительности и дозе приема кортикостероидов, при которой значительно повышается риск остеонекроза. По данным J.P. Jones, W.J. Koopman,

минимальной суммарной дозой преднизолона для развития остеонекроза является 2000 мг [20]. Ряд других исследований приводит данные, что для развития асептического некроза достаточно меньшей дозы преднизолона 700мг. [22]. М. McKee с соавторами показали, что чувствительность к дозировке глюкокортикоидов у различных пациентов очень вариабельна: стероид-индуцированный остеонекроз головки бедренной кости клинически манифестировал после приема преднизолона в дозах от 290 до 3300 мг [23].

В настоящем исследовании пациенты 2, 3, 4, 5 получали дексаметазон в кумулятивной дозе, в пересчете на преднизолон 720 мг, 1813 мг, 720 мг, 3840 мг соответственно. С учетом приведенных выше, данных литературы, можно предположить у данных пациентов стероид индуцированный остеонекроз. Обзор литературы, посвященный патогенезу стероид индуцированного остеонекроза, показывает, что, как правило, манифестация остеонекроза наступает в период от 6 до 12 мес. после приема гормонов. Как правило в 55 процентов случаев остеонекроз манифестирует на противоположной стороне в течение одного года. [24.25].

В настоящее время в литературе разными авторами описывается патогенез остеонекроза после перенесенного COVID-19. Авторы предполагают, что SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, используя рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, вызывая иммуноопосредованное повреждение эндотелия. Несколько исследователей предположили, что это «ангиоцентрическое» воспаление и последующая эндотелиальная дисфункция занимают центральное место в патогенезе COVID-19. Кроме того, SARS-CoV-2 вызывает тяжелый иммунный ответ, приводящий к активации каскада свертывания крови и гиперкоагуляции. Сосудистые изменения при COVID-19 включают эндотелиит, сужение и разрыв сосудов, тромботическую микроангиопатию, капиллярную дисфункцию и плохую оксигенацию тканей. Комбинация гипервоспалительного и гиперкоагуляционного состояния приводит к широко распространенному нарушению сосудистой функции при COVID-19 [10]. В пользу остеонекроза, вызванного COVID-19, говорят исследования S. Agarwala с соавторами, автор приводит данные, что сроки развития остеонекроза значительно короче, по сравнению с данными при приеме кортикостероидов. Так же в пользу остеонекроза после COVID-19 говорят недавние статьи Ratchford, S. M – о сосудистых изменениях в нижних у молодых людей с SARS-Cov-2 [8], Goldman, I. A – тромбоз артерий нижних конечностей связанный с COVID-19 [9] В настоящем исследовании – у пациентки 1 развился остеонекроз медиального мыщелка после перенесенной ОРВИ. Пациентка в анамнезе не принимала кортикостероиды. Также в литературе отмечается развитие остеонекроза мыщелков бедра в молодом возрасте как следствие вторичных факторов [26]. Это позволяет предположить о влиянии COVID-19 на развитие остеонекроза у данной пациентки. Анамнестические данные пациентки 5 дают нам основание предположить о комбинированном

воздействии кортикостероидов и COVID-19. Развитие симптомов спустя год после приема кортикостероидов, так и развитие симптомов сразу после повторного заражения COVID-19 в легкой форме. В настоящее время невозможно точно верифицировать частоту развития остеонекроза после COVID-19, так как в нашей стране асептический некроз не выделен в отдельную нозологическую группу. Так же сложность представляет тот факт, что на данном этапе недостаточно данных о пациентах, перенесших изолированно COVID-19 в легкой форме с развитием остеонекроза. В большинстве случаев остеонекроз является следствием с многофакторного воздействия.

На 14 апреля 2022 года число случаев заболевания COVID-19 составляет 18 041 927. По данным ретроспективного анализа на примере атипичной пневмонии 2003 г. и предварительным данным о COVID-19. Ожидается, что сосудистый генез атипичной пневмонии и лечение высокими дозами кортикостероидов, приведут к резкому подъему заболеваемости пациентов – асептическим некрозом. При высокой частоте заболеваемости остеонекроза актуальна ранняя диагностика и лечение.

На основании клинических наблюдений и данных литературы можно отметить, что асептический некроз не диагностируется на раннем этапе. Как правило, пациенты длительное время наблюдаются у невролога и только после не эффективной длительной терапии, обращаются к ортопедам. Что в свою очередь ограничивает арсенал лечения.

В настоящее время остается открытым вопрос консервативного лечения остеонекроза. Yun Jong Lee с соавторами, в своей публикации приводят систематический обзор литературы по фармакотерапии остеонекроза за 20 лет. Убедительных данных об эффективности фармакотерапии получено не было. Эффективность ни одного из препаратов не была доказана исследованиями высокого уровня, и у большинства из них есть побочные реакции. [27]. Обзор литературы по оперативным методам лечения остеонекроза (декомпрессивные операции, костнопластические методы лечения, корригирующие остеотомии, остеохондральная аллопластика), показал эффективность методик на ранних стадиях развития остеонекроза и объеме поражения опорной зоны менее 15 процентов ARCO I-IIA. Убедительных данных об эффективности данных методов на стадии ARCO IIB-IIIВ получено не было. Авторы приводят данные, что в половине случаев удалось замедлить прогрессирование остеонекроза в течение трех лет. Также указывают на снижение болевого синдрома и отсутствие положительной MPT динамики. На стадии ARCO IIIC – методом выбора приводят – эндопротезирование. [12,28,29,30]. Akgün I в своей публикации приводит данные, что при поражении 50 процентов и более мыщелка бедра – методом выбора является эндопротезирование. [26].

В заключение можно сказать, что, проводя анализ клинических наблюдений и данных из литературы, к обсуждению приводим выводы:

– Асептический некроз является важной медико-социальной проблемой. Особенностью данной патологии является то, что она поражает молодых работоспособных людей. Важной задачей, является донести информацию до врачей первичной врачебной (терапевт) и первичной специализированной (невролог, ревматолог, травматолог-ортопед) медико-санитарной помощи о высоких рисках развития остеонекроза у пациентов, перенесших COVID-19 и/или принимающих кортикостероидную терапию. При обращении пациентов, в анамнезе которых указаны перенесенный COVID-19 и/или принимающих кортикостероидную терапию, необходимо на раннем этапе выполнить МРТ смежного с локализацией боли сустава. Для своевременной диагностики и начала лечения остеонекроза на ранней стадии.

– Важной задачей является сохранение работоспособности у молодого населения и профилактика стойких функциональных нарушений (перекос таза, относительное укорочение конечности, контрактуры суставов), приводящих к нарушению позвоночного столба и усугублению функциональных нарушений. Поскольку нет убедительных данных об эффективности фармакотерапии и оперативных методах лечения (декомпрессивные операции, костнопластические методы лечения, корригирующие остеотомии, остеохондральная аллопластика) на стадии остеонекроза головки бедренной кости ARCO IIB-IIIВ, методом выбора своевременно выполнить эндопротезирование сустава, до развития вертебральных нарушений и ишемического некроза контралатерального сегмента. При остеонекрозе мышечков бедра, голени и головки плечевой кости от 50 процентов и более и/или больше 5 см/кв, до появления импрессионного перелома – методом выбора выполнять первичное эндопротезирование сустава.

Список литературы

1. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез. Современная ревматология №1, 2013, стр. 17-24
2. N Hong., X. K. Du Clinical Radiology. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. VOLUME 59, ISSUE 7, P602-608, JULY 01, 2004 doi:10.1016/j.crad.2003.12.008
3. К. Купер, М. Штайнбух Osteoporosis International том The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK 21, P 569–577 (2010) DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-009-1003-1>
4. Dissler, Nathaniel P. BS The Journal of Bone and Joint Surgery: July 15, 2020 - Volume 102 - Issue 14 - p 1197-1204 doi: 10.2106/JBJS.20.00847
5. María Angulo-Ardoy Family Practice, Volume 38, Issue Supplement_1, September 2021, Pages i45–i47, doi: 10.1093/fampra/cmab063

6. Zhang P., Ju J., Han N., Jiang B. Reply to «Can femoral head necrosis induced by steroid therapy in patients infected with coronaviruses be reversed?». *Bone Res.* 2021;9(1):2. doi: 10.1038/s41413-020-00133-x.
7. Disser, Nathaniel P. BS *The Journal of Bone and Joint Surgery: “Musculoskeletal Consequences of COVID-19”* July 15, 2020 - Volume 102 - Issue 14 - p 1197-1204 doi: 10.2106/JBJS.20.00847
8. Ratchford, S. M., Stickford, J. L., Province, V. M., et al. (2021). Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *American Journal of Physiology*, 320(1), H404–H410 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00897.2020>
9. Goldman, I. A., Ye, K., & Scheinfeld, M. H. (2020). Lower-extremity arterial thrombosis associated with COVID-19 is characterized by greater thrombus burden and increased rate of amputation and death. *Radiology*, 297(2), E263–E269. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202348>
10. Gautam M. Shetty *Indian Journal of Orthopaedics*. Double Trouble—COVID-19 and the Widespread Use of Corticosteroids: Are We Staring at an Osteonecrosis Epidemic? volume 56, pages226–236 (2022) <https://link.springer.com/article/10.1007/s43465-021-00546-8#Sec6>
11. Zhao, R., Wang, H., Wang, X., & Feng, F. (2017). Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporosis International*, 28(3), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3824-z>
12. Панин М.А., Петросян А.С., Хаджихараламбус К.Х., Бойко А.В. Остеонекроз головки бедренной кости после COVID-19: серия клинических наблюдений. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1687>.
13. Xie, X. H., Wang, X. L., Yang, H. L., Zhao, D. W., & Qin, L. (2015). Steroid-associated osteonecrosis: epidemiology, pathophysiology, animal model, prevention, and potential treatments (an overview). *Journal of Orthopaedic Translation*, 3(2), 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2014.12.002>
14. Weinstein, R.S. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 41, 183–190 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9580-0>
15. Li-LiGong, Steroids, Genetic risk factors for glucocorticoid-induced osteonecrosis: A meta-analysis Volume 78, Issue 4, April 2013, Pages 401-408 <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.004>
16. Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun.* 2020 Jun;110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32307211.
17. Christian Powell, *Autoimmunity Reviews*, Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk Volume 9, Issue 11, September 2010, Pages 721-743 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.007>
18. Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DS, Wong JK, Joynt GM, Wu AK, Cheung AY, Chiu KH, Chan KM, Leung PC, Ahuja AT. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids.

Radiology. 2005 Apr;235(1):168-75. doi: 10.1148/radiol.2351040100. Epub 2005 Feb 9. PMID: 15703312.

19. Spencer Couturier M, Garry Gold M, Foot and Ankle Clinics, Imaging Features of Avascular Necrosis of the Foot and Ankle, Volume 24, Issue 1, March 2019, Pages 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2018.10.002>

20. Jones J.P., Koopman W.J. Osteonecrosis. In: Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 14th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 2143-2164.

21. Chan MH, Chan PK, Griffith JF, Chan IH, Lit LC, Wong CK, Antonio GE, Liu EY, Hui DS, Suen MW, Ahuja AT, Sung JJ, Lam CW. Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy. Pathology. 2006 Jun;38(3):229-35. doi: 10.1080/00313020600696231.

22. Anderton J.M., Helm R. Multiple joint osteonecrosis following short-term steroid therapy. Case report. J Bone Joint Surg Am. 1982;64(1):139-141.

23. McKee M.D., Waddell J.P., Kudo P.A., Schemitsch E.H., Richards R.R. Osteonecrosis of the femoral head in men following short-course corticosteroid therapy: a report of 15 cases. CMAJ. 2001;164(2):205-206.

24. 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. 23.

25. Assouline-Dayan Y., Chang C., Greenspan A., Shoenfeld Y., Gershwin M.E. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum. 2002;32(2):94-124.

26. Akgün I, Unlü MC. Dizde osteonekroz [Osteonecrosis of the knee]. Acta Orthop Traumatol Turc. 2007;41 Suppl 2:123-37. Turkish. PMID: 18180594.

27. Lee YJ, Cui Q, Koo KH. Is There a Role of Pharmacological Treatments in the Prevention or Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head?: A Systematic Review. J Bone Metab. 2019 Feb;26(1):13-18. doi: 10.11005/jbm.2019.26.1.13. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30899719; PMCID: PMC6416144.

28. Пронских А.А., Павлов В.В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. ;

29. Jeremy T. Hines, J Korean Med Sci. 2021 Jun 21, Osteonecrosis of the Femoral Head: an Updated Review of ARCO on Pathogenesis, Staging and Treatment

30. Görtz S, De Young AJ, Bugbee WD. Fresh osteochondral allografting for steroid-associated osteonecrosis of the femoral condyles. Clin Orthop Relat Res. 2010 May;468(5):1269-78. doi: 10.1007/s11999-010-1250-7. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20143191; PMCID: PMC2853668.

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Calibri»

Формат 60x84/16. Объем 0,6 уч.-изд.-л.

Заказ № 5963. Тираж 100 экз.

Отпечатано в копировально-множительном центре

Ростов-на-Дону / Суворова, 19

www.kcentr.com / 8 988 58 000 22

ул. СУВОРОВА, 19

КОПИЦЕНТР

осн. в 1996 году