

## РЕВМАТОЛОГИЯ / RHEUMATOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2024.1.1>**ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ НА РАЗВИТИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Научная статья

**Вахнина К.В.<sup>1,\*</sup>, Пятых Е.А.<sup>2</sup>, Павлова К.А.<sup>3</sup>**<sup>1,2,3</sup> Балтийский федеральный университет им И.Канта, Калининград, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kseniya20024[at]gmail.com)

**Аннотация**

Коронавирусная инфекция – это группа острых инфекционных заболеваний, вызываемых различными серотипами коронавирусов. Данная инфекция характеризуется синдромом общей инфекционной интоксикации и синдромом поражения респираторного тракта. Одним из самых грозных осложнений заболевания, с которым пришлось столкнуться медицинским работникам и ученым, оказалась гиперреактивность иммунной системы, которая и приводила к смертельным исходам у многих больных. Опираясь на знания и опыт, ВОЗ, в случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 рекомендует применять системные глюкокортикостероиды, которые способны ограничивать гипервоспалительный ответ. Однако спустя время использования данной группы лекарственных препаратов, были выявлены побочные эффекты, одним из которых оказалось развитие асептического некроза суставов.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, глюкокортикостероиды, тромбообразование, остеонекроз, асептический некроз головки бедренной кости.

**INFLUENCE OF SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS ON THE DEVELOPMENT OF ASEPTIC JOINT NECROSIS IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION**

Research article

**Vakhnina K.V.<sup>1,\*</sup>, Pyatikh Y.A.<sup>2</sup>, Pavlova K.A.<sup>3</sup>**<sup>1,2,3</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

\* Corresponding author (kseniya20024[at]gmail.com)

**Abstract**

Coronavirus infection is a group of acute infectious diseases caused by different serotypes of coronaviruses. This infection is characterized by a syndrome of general infectious intoxication and a syndrome of respiratory tract damage. One of the most formidable complications of the disease that medical workers and scientists had to deal with was the hyperreactivity of the immune system, which led to fatal outcomes in many patients. Based on knowledge and experience, WHO, in cases of severe and critical course of the disease COVID-19 recommends the use of systemic glucocorticosteroids, which are able to limit the hyperinflammatory response. However, after the time of using this group of drugs, side effects were identified, one of which was the development of aseptic necrosis of joints.

**Keywords:** coronavirus infection, glucocorticosteroids, thrombosis, osteonecrosis, aseptic necrosis of the femoral head.

**Введение**

Вирус SARS-CoV-2 вызывает коронавирусную инфекцию (COVID-19), которая передается воздушно-капельным и контактным путем. Она протекает как с поражением легочной ткани, так и с признаками аутоиммунного системного воспаления с развитием повышенных рисков возникновения тромбозов и тромбоэмболий. Ученые и врачи разных стран столкнулись с необходимостью разработки эффективного и безопасного противовоспалительного лечения и профилактики COVID-19. Благодаря опыту лечения других заболеваний, протекающих с ярко выраженными воспалительными процессами, препаратами, подходящими для эффективного лечения «цитокинового шторма», возникающего при тяжелых формах болезни, стали системные глюкокортикостероиды. Однако безопасность применения данной лекарственной группы с течением времени все чаще ставится под вопрос, ведь подобная терапия имеет множество побочных эффектов, одним из которых является увеличение риска тромбообразования.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в случаях тяжелого и критического течения заболевания COVID-19 применяются системные глюкокортикостероиды (ГКС). Их назначение оправдано при тяжелом и критическом течении заболевания у пациентов без факторов риска по развитию тромбозов и асептического некроза. Оказывая иммуномодулирующее действие, системные ГКС способны ограничивать гипервоспалительный ответ, который играет важную роль в патофизиологии тяжелой и критической формы заболевания. В очаге воспаления возникает неконтролируемая активация цитокинами и хемокинами клеток иммунной системы и высвобождение ими новой порции цитокинов, то есть возникает патологическая гиперреактивность иммунной системы, которая получила название – «цитокиновый шторм». У пациентов с коронавирусной инфекцией в сыворотке крови отмечаются повышенные уровни интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1-β, ИЛ-1RA, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17), макрофагального воспалительного белка, фактора роста эндотелия сосудов, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и других провоспалительных хемокинов, цитокинов и сигнальных молекул. «Цитокиновый шторм» увеличивает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и может приводить к полиорганной недостаточности [1].

Глюкокортикостероиды ингибируют все фазы воспаления, за счет угнетения действия фосфолипазы А2, тем самым подавляя синтез провоспалительных медиаторов (эйкозаноидов, лейкотриенов и простагландинов), содержание которых при цитокиновом шторме увеличено и напрямую коррелирует с риском развития ОРДС, сепсиса и неблагоприятных исходов COVID-19.

### **Материалы и методы**

Анализ медицинской литературы на русском, английском и немецком языках о связи между дозами, длительностью терапии ГКС и частотой развития асептический некроз костей отмечает, что остеонекрозом страдают чаще всего больные, получающие длительные курсы терапии ГКС, в том числе в повышенных дозах. Например, риск возникновения остеонекроза увеличивается при получении суточной дозы преднизолона, превышающей 25 мг, на протяжении нескольких недель и месяцев, при достижении суммарной дозы более 3000 мг.

По базам данных PubMed, UpToDate, Medscape, The Lancet было показано, что в группе риска находятся и больные, получающие курсы пульс-терапии ГКС. Это имеет большое значение, так как была исследована эффективность пульс-терапии высокими дозами ГКС – метилпреднизолон 1000 мг 3 дня плюс дексаметазон 8 мг еще 3–5 дней – у больных с тяжелым течением коронавирусной пневмонии [1].

В исследовательскую работу были включены статьи по темам терапии коронавирусной инфекции системными ГКС, их влиянию на свертываемость крови и увеличению риска тромбообразования, а также влияния этих побочных эффектов на развитие аваскулярного некроза суставов у пациентов со спондилоартритами.

### **Результаты и обсуждения**

Известны три основных механизма действия кортикостероидов:

1) прямое подавление экспрессии провоспалительных генов за счет связывания глюкокортикоидных рецепторов GRα с глюкокортикоид-чувствительными элементами;

2) косвенное влияние на экспрессию генов за счет взаимодействия глюкокортикоидных рецепторов с другими факторами транскрипции (например, ядерного фактора транскрипции NF-κB) [3];

3) влияние, опосредованное глюкокортикоидными рецепторами, на каскады вторичных мессенджеров.

Нужно отметить, что использование системных ГКС является недорогим и доступным вмешательством, которое может применяться в глобальном масштабе.

В числе побочных эффектов применения ГКС можно отметить следующие: артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия, психотические реакции (эйфория, психозы, депрессия), подавление реакции на инфекцию, угнетение синтеза ГКС, медикаментозный гиперкортицизм, атрофия мышц, остеопороз, гипергликемия, повышение внутричерепного давления, лихорадка, нарушение менструального цикла, грибковые поражения полости рта, атрофия кожи, угри, кровоизлияния [5], [6]. Наиболее опасным побочным эффектом, который часто приводит к неблагоприятному исходу, является увеличение риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, которые и так характерны для коронавирусной инфекции и могут приводить к полиорганной недостаточности, и ухудшать прогноз заболевания.

В ряде исследований было продемонстрировано, что коронавирусная инфекция сопровождается гиперкоагуляцией, характеризующаяся торможением системы фибринолиза, что приводит к микротромбозам в сосудах различных органах, таких как легкие, почки, сердце. Что приводит к повышенному риску венозных тромбоэмболий (ВТЭ), включая тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и артериальных, вплоть до развития инсульта [5], [6]. Важно помнить, что маркером повышенного тромбообразования является повышенный уровень D-димера – продукта распада фибрина, который является одним из факторов определяющих неблагоприятный прогноз с коронавирусной инфекцией. Вследствие этого при лечении COVID-19 все большее распространение получает антикоагулянтная терапия. Следует принимать во внимание, что терапия ГКС снижает эффективность профилактической терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) из-за повышения риска тромбообразования.

В числе редких побочных эффектов терапии системными ГКС важное значение имеет асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК), так как данное осложнение быстро приводит к стойкой утрате трудоспособности пациента. Немало важную роль играет отсутствие своевременной диагностики данного осложнения. Чаще всего пациенты лечатся по поводу «поясничного остеохондроза», «радикулита» или «ишиаса», «артроза» коленного сустава. Каждому третьему больному диагноз не выставляется вовсе. Самыми частыми причинами нетравматического АНГБК являются применение глюкокортикостероидов и алкоголизм – они составляют 90% всех случаев этой патологии [11].

Патогенез АНГБК до конца не изучен. Считается, что в основе этого процесса лежат гипертрофия жировых клеток, жировая эмболия, внутрисосудистая гиперкоагуляция, апоптоз остеоцитов, что в итоге сводится к нарушению кровообращения в сосудах кости и костного мозга и приводит к ишемическому некрозу тканей кости с последующей механической несостоятельностью и коллапсом кости. Гипертрофия жировых клеток и жировая эмболия были установлены в эксперименте на кроликах, получавших высокие дозы ГКС, вследствие чего наблюдалась облитерация сосудов субхондрального слоя головки бедренной кости [9]. Аналогичные наблюдения можно было заметить при добавлении дексаметазона к культуре костной ткани. Гипертрофия адипоцитов в условиях ограниченного пространства внутри головки бедренной кости является одной из причин нарушения венозного оттока («синдром отека костного мозга»), что приводит к ее аваскулярному некрозу. С другой стороны, накопление жира в субхондральных сосудах и синусоидах приводит к гиперкоагуляции, к их облитерации и, в итоге, приводит к асептическому некрозу [4].

Ревматологи всё чаще стали сталкиваться с пациентами, имеющими асептический некроз суставов, у которых в анамнезе присутствует длительная терапия ГКС или курсы пульс-терапии ГКС при лечении тяжелой и критической формы COVID-19. Основными побочными эффектами такой терапии стали повышение свертываемости крови и увеличение риска тромбообразования, что в дальнейшем привело к развитию аваскулярного некроза.

Повышенная частота аваскулярного некроза костей, особенно головки бедренной кости, уже была описана во время пандемии атипичной пневмонии 2002–2004 гг., вызванной SARS-CoV-1. Остеонекроз был связан с терапией кортикостероидами, обычно используемой для лечения острой инфекции SARS, и оценивался как побочный эффект. Наблюдалось, что эффект зависит от дозы, а также от продолжительности терапии и при использовании более одного стероида.

### Заключение

Несмотря на то, что гипервоспалительный отек, возникающий при новой коронавирусной инфекции, является грозным осложнением, способным привести к смерти пациента, назначение глюкокортикостероидной терапии должно быть много раз стратегически обдумано.

Глюкокортикостероиды необходимо использовать разумно, учитывая соотношение риска и пользы, как правило, в качестве краткосрочного (например, до 10 дней) терапевтического средства, а также учитывать возникновение определенных нежелательных побочных эффектов при применении пульс-терапии при наличии соответствующих показаний. В пользу применения системных глюкокортикостероидов говорит тяжелое и критическое состояние пациента. Противопоказанием же к применению являются хронические заболевания, которые характеризуются повышенным риском тромбообразования и, как следствием, асептического некроза, или более жизнеугрожающими последствиями. Также подобным примером противопоказания, является наличие в анамнезе пациента спондилоартрита, который в дальнейшем может привести к асептическому некрозу и инвалидизации пациента.

Как было упомянуто ранее, глюкокортикоиды, как и сама коронавирусная инфекция могут вызывать гиперкоагуляцию. Из этого следует, что при опасности тромбообразования, назначение системных глюкокортикоидов будет кумулировать с действием инфекционного агента, и, как следствие, вызывать осложнения не только со стороны опорно-двигательного аппарата, но и со стороны жизненно важных систем. Вследствие этого в связи с прошедшими пандемиями, у клиницистов и хирургов-ортопедов должно возникать подозрение на остеонекроз у пациентов, у которых был диагностирован COVID-19, в течение нескольких лет после их лечения высокими дозами кортикостероидов, особенно у тех, у кого кумулятивная доза составляла  $\geq 3000$  мг и лечение длилось  $> 25$  дней.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Мареев В.Ю. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК) / В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова, Е.П. Павликова и др. // Кардиология. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 15-29. — DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.
2. 12-я версия Временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Терапевт. — 2021. — № 11. — С. 39-44.
3. Rhen T. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs / T. Rhen, J.A. Cidlowski // *N Engl J Med.* — 2005. — № 353(16). — P. 1711-1723. — DOI: 10.1056/NEJMra050541.
4. Гончарова З.А. Асептический некроз головки бедренной кости у больных рассеянным склерозом – редкое осложнение терапии глюкокортикостероидами / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // *Практическая медицина.* — 2014. — № 2(78). — С. 129-132.
5. Wright F.L. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection / F.L. Wright, T.O. Vogler, E.E. Moore et al. // *J Am Coll Surg.* — 2020. — № 231(2). — P. 193-203. — DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
6. Tang N. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang et al. // *J Thromb Haemost.* — 2020. — № 18(4). — P. 844-847. — DOI: 10.1111/jth.14768.
7. Бекетова Т.В. Аvasкулярный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения / Т.В. Бекетова, Н.О. Левина, Д.О. Ладыгина и др. // *Научно-практическая ревматология.* — 2022. — Т. 60. — № 4. — С. 420-426. — DOI: 10.47360/1995-4484-2022-420-426.
8. Мустафин Р.Н. Аvasкулярный некроз головки бедренной кости / Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова // *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2017. — № 1(67). — С. 27-35. — DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.27-35.
9. Wang G.J. Fat-cell Changes as a Mechanism of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Cortisone-treated Rabbits / G.J. Wang, D.E. Sweet, S.I. Reger et al. // *J Bone Joint Surg Am.* — 1977. — № 59(6). — P. 729-735.
10. Кирпикова М.Н. Аvasкулярный некроз кости и новая коронавирусная инфекция – есть ли связь? / М.Н. Кирпикова, М.Д. Чудинова, И.В. Кирпичев и др. // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2022. — Т. 27. — № 1. — С. 54-57. — DOI: 10.52246/1606-8157\_2022\_27\_1\_54.
11. Гончарова З.А. Асептический некроз головки бедренной кости у больных рассеянным склерозом редкое осложнение терапии глюкокортикостероидами / З.А. Гончарова, В.А. Мегерян // *ПМ.* — 2014. — №2 (78).

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Mareev V.Yu. Pul's-terapiya steroidnymi gormonami bol'nyh s koronavirusnoj pnevmoniej (COVID-19), sistemnym vospaleniem i riskom venoznyh trombozov i tromboembolij (issledovanie PUTNIK) [Pulse Therapy with Steroid Hormones in Patients with Coronavirus Pneumonia (COVID-19), Systemic Inflammation and Risk of Venous Thrombosis and Thromboembolism (PUTNIK study)] / V.Yu. Mareev, Ya.A. Orlova, E.P. Pavlikova et al. // Kardiologiya [Cardiology]. — 2020. — Vol. 60. — № 6. — P. 15-29. — DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226. [in Russian]
2. 12-ya versiya Vremennyh metodicheskikh rekomendacij po diagnostike, profilaktike i lecheniyu novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [The 12th version of the Interim Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)] // Terapevt [Therapist]. — 2021. — № 11. — P. 39-44. [in Russian]
3. Rhen T. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs / T. Rhen, J.A. Cidlowski // N Engl J Med. — 2005. — № 353(16). — P. 1711-1723. — DOI: 10.1056/NEJMra050541.
4. Goncharova Z.A. Asepticheskij nekroz golovki bedrennoj kosti u bol'nyh rasseyannym sklerozom - redкое oslozhnenie terapii glyukokortikosteroidami [Aseptic Necrosis of the Femoral Head in Patients with Multiple Sclerosis – a Rare Complication of Glucocorticosteroid Therapy] / Z.A. Goncharova, V.A. Megerian // Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. — 2014. — № 2(78). — P. 129-132. [in Russian]
5. Wright F.L. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection / F.L. Wright, T.O. Vogler, E.E. Moore et al. // J Am Coll Surg. — 2020. — № 231(2). — P. 193-203. — DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.
6. Tang N. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang et al. // J Thromb Haemost. — 2020. — № 18(4). — P. 844-847. — DOI: 10.1111/jth.14768.
7. Beketova T.V. Avaskulyarnyj nekroz kak proyavlenie postkovidnogo sindroma. Klinicheskie nablyudeniya [Avascular Necrosis as a Manifestation of Post-traumatic Syndrome. Clinical Observations] / T.V. Beketova, N.O. Levina, D.O. Ladygina et al. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and Practical Rheumatology]. — 2022. — Vol. 60. — № 4. — P. 420-426. — DOI: 10.47360/1995-4484-2022-420-426. [in Russian]
8. Mustafin R.N. Avaskulyarnyj nekroz golovki bedrennoj kosti [Avascular Necrosis of the Femoral Head] / R.N. Mustafin, E.K. Khusnutdinova // Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific Medical Journal]. — 2017. — № 1(67). — P. 27-35. — DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.27-35. [in Russian]
9. Wang G.J. Fat-cell Changes as a Mechanism of Avascular Necrosis of the Femoral Head in Cortisone-treated Rabbits / G.J. Wang, D.E. Sweet, S.I. Reger et al. // J Bone Joint Surg Am. — 1977. — № 59(6). — P. 729-735.
10. Kirpikova M.N. Avaskulyarnyj nekroz kosti i novaya koronavirusnaya infekciya – est' li svyaz'? [Avascular Bone Necrosis and a New Coronavirus Infection – Is There a Connection?] / M.N. Kirpikova, M.D. Chudinova, I.V. Kirpichev et al. // Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy]. — 2022. — Vol. 27. — № 1. — P. 54-57. — DOI: 10.52246/1606-8157\_2022\_27\_1\_54. [in Russian]
11. Goncharova Z. A. Asepticheskij nekroz golovki bedrennoj kosti u bol'nyh rasseyannym sklerozom redкое oslozhnenie terapii glyukokortikosteroidami [Aseptic Necrosis of the Femoral Head in Patients with Multiple Sclerosis Is a Rare Complication of Glucocorticosteroid Therapy] / Z.A. Goncharova, V.A. Megerian // PM. — 2014. — № 2 (78). [in Russian]