

Обзорная статья

УДК 616.7-036 :616.98:578.834.1

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-153-162>

Механизмы развития патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19

Н.Н. Григорьева^{1✉}, Г.А. Айрапетов²¹ Краевой клинический противотуберкулёзный диспансер, Ставрополь, Россия² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, РоссияАвтор, ответственный за переписку: Наталья Николаевна Григорьева, natash2015@bk.ru

Аннотация

Введение. Коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им инфекция, названная ВОЗ COVID-19, стали причиной пандемии, унесшей жизни более 6 млн. человек. В настоящий момент влияние коронавирусной инфекции на опорно-двигательный аппарат остается важной, но в то же время малоизученной проблемой.

Цель работы – обобщение данных литературы о механизмах развития и выявление наиболее часто встречающихся форм нарушения опорно-двигательной системы после перенесённой инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций проведен в базах данных PubMed, MedLine и электронной научной библиотеке eLIBRARY по следующим ключевым словам: COVID-19, асептический остеонекроз (aseptic osteonecrosis), постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome), артропатия (arthropathy), опорно-двигательная система (musculoskeletal system), спондилит (spondylitis), остеопороз (osteoporosis).

Результаты и обсуждение. Жалобы со стороны опорно-двигательной системы, ассоциированные с COVID-19, описывают в 31-59 % случаев. Среди основных механизмов развития патологии опорно-двигательного аппарата после коронавирусной инфекции выделяют цитотоксическое воздействие вируса на клетки остеогенеза, сосудистое воспаление и коагулопатию, «цитокиновый шторм», побочные эффекты лекарственной терапии COVID-19, гипоксию. По ведущему этиологическому фактору заболевания костно-мышечной системы, возникшие на фоне SARS-CoV-2, распределяются на аутоиммунные (реактивный артрит, сакроилет, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит), обусловленные нарушением кровообращения костной ткани (асептический остеонекроз), инфекционные (септический артрит, спондилит, спондилодисцит) и метаболические (остеопения, остеопороз).

Заключение. Установлено, что инфекция COVID-19 оказывает негативное влияние на опорно-двигательную, эндокринную и иммунную системы, что повышает риск развития дегенеративно-дистрофических заболеваний костно-мышечной системы и инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу ортопедической патологии.

Ключевые слова: COVID-19, асептический остеонекроз, постковидный синдром, артропатия, опорно-двигательный аппарат, спондилит, остеопороз

Для цитирования: Григорьева Н.Н., Айрапетов Г.А. Механизмы развития патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):153-162. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-153-162. EDN: DAZQKU.



Mechanisms of musculoskeletal consequences of COVID-19

N.N. Grigorieva^{1✉}, G.A. Airapetov²

¹ Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Stavropol, Russian Federation

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Natalya N. Grigorieva, natash2015@bk.ru

Abstract

Introduction A coronavirus, SARS-CoV-2, called COVID-19 by the WHO has caused a pandemic of respiratory illness killed more than 6 million people. The severe infection has a significant negative impact on the entire musculoskeletal system.

The objective was to summarize literature data on the mechanisms of the condition and identify musculoskeletal symptoms of COVID-19.

Material and methods An internet search of PubMed, MedLine and eLIBRARY library databases using the search terms: COVID-19, aseptic osteonecrosis, post-COVID-19 syndrome, arthropathy, musculoskeletal system, spondylitis, osteoporosis was performed.

Results and discussion Musculoskeletal symptoms of COVID-19 are reported in 31-59% of cases. Mechanisms of musculoskeletal involvement of coronavirus infection include cytotoxic effect of the virus on osteogenesis cells, vascular inflammation and coagulopathy, "cytokine storm", side effects of drug therapy and hypoxia. According to an etiological factor, musculoskeletal manifestations of SARS-CoV-2 include autoimmune (reactive arthritis, sacroiliitis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis) conditions caused by impaired circulation of bone tissue (aseptic osteonecrosis), infectious (septic arthritis, spondylitis, spondylodiscitis) and metabolic (osteopenia, osteoporosis) conditions.

Conclusion It has been established that COVID-19 infection has a negative impact on the musculoskeletal, endocrine and immune systems increasing the risk of degenerative diseases of the musculoskeletal system and infectious complications in orthopaedic patients early post surgery.

Keywords: COVID-19, aseptic osteonecrosis, post-Covid syndrome, arthropathy, musculoskeletal system, spondylitis, osteoporosis

For citation: Grigorieva NN, Airapetov GA. Mechanisms of musculoskeletal consequences of COVID-19. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):153-162. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-153-162

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус SARS-CoV-2 и вызываемая им инфекция, названная ВОЗ COVID-19, стали причиной пандемии, которая уже унесла жизни более 6 млн. человек [1]. Несмотря на общее понимание симптомов и последствий COVID-19, полный спектр воздействия болезни на организм человека до сих пор в значительной степени неизвестен. В дальнейшем пациенты, перенёвшие COVID-19, могут столкнуться с отдалёнными последствиями болезни. В декабре 2020 г. Национальным институтом здравоохранения и медицинского обслуживания Великобритании было опубликовано руководство по долгосрочным последствиям COVID-19, где предложена классификация постковидных состояний [2]:

- 1) острый COVID-19 (*англ.*: acute COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до четырёх недель;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (*англ.*: Longoing symptomatic COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от четырёх до 12 недель;
- 3) постковидный синдром (*англ.*: post-COVID-19 syndrome) – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, длятся более 12 недель и не являются результатом другого заболевания.

Проявления постковидного синдрома весьма разнообразны. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что помимо симптоматики поражения респираторной системы, таких как кашель и одышка, у пациентов, перенёвших COVID-19, также наблюдаются признаки и симптомы поражения других органов. В настоящее время установлено, что SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2) клеточных рецепторов для получения доступа к клеткам. Рецепторы АПФ 2 обнаружены не только в лёгких, но и в кишечнике, эндотелии мелких сосудов, гладких мышцах, скелетных мышцах и даже в синовиальной ткани [3, 4]. Они были также идентифицированы в кератиноцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах [5]. Таким образом, все эти органы и системы могут быть мишенями для SARS-CoV-2 [3]. Поэтому помимо кашля и одышки у пациентов с COVID-19 часто наблюдаются сосудистые, диспептические нарушения, мышечные боли или артралгии. В описательном когортном исследовании C.W.S. Hoong et al. была выдвинута гипотеза, что вирусная артралгия является одним из клинических проявлений острой инфекции COVID-19, которое может появляться вне зависимости от респираторных симптомов и тяжести течения заболевания. По данным исследования, у большинства пациентов жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата сохранялись и после выписки из стационара, что говорит в пользу существования постковидного синдрома, при котором суставные боли сохраняются длительное время, несмотря на лёгкое течение острого COVID-19. По мнению авторов, эти случаи артралгии не были связаны с реактивным артритом, так как области поражения не были типичными для него, и не было явлений синовита [6]. Жалобы со стороны опорно-двигательной системы, ассоциированные с COVID-19, описываются в 31-59 % случаев, но характеристика их клинических особенностей и последствий в настоящее время ограничена [7]. Ретроспективное когортное исследование P.R. Sinha, N. Mallick показало значительное (27 %) увеличение частоты ортопедических заболеваний, таких как миалгия, артралгия, боль в пояснице, инфекционная патология костей и суставов, аваскулярный остеонекроз у пациентов, перенёвших острую вирусную инфекцию [8].

Что касается патогенеза развития патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённого COVID-19, то в настоящее время обсуждаются различные механизмы, однако наиболее популярны теории цитотоксического действия вируса на клетки остео- и хондрогенеза, и негативное влияние на костную и хрящевую ткань лекарственных препаратов, используемых для лечения острого COVID-19. Также важная роль отводится аномальному повышению уровней провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, интерлейкина-1 β и хемокинов), сохранявшихся на протяжении 6 месяцев после выздоровления даже у пациентов с бессимптомным течением COVID-19 [9]. Многочисленные исследования сообщают о высокой распространённости нарушений опорно-двигательной системы у пациентов, перенёвших COVID 19, проявляющейся не только мышечно-скелетной болью, но и структурными изменениями костной ткани и сухожильно-капсульного аппарата. Важным вопросом является срок появления патологии опорно-двигательной системы после инфекции COVID-19 [6, 8]. В систематическом обзоре O.B. Khoja et al. сообщается о мышечно-скелетной боли у 62,5 % перенёвших COVID-19 через 16 недель после выздоровления [10]. По мнению C. Fernández-de-Las-Peñas et al., скелетно-мышечные проявления post-COVID-19 syndrome являются одними из наиболее ранних и возникают в течение 4 недель после заражения [11]. Скелетно-мышечные проявления постковидного синдрома (post-COVID-19 syndrome) в условиях продолжающейся пандемии всё чаще становятся не только причиной инвалидизации лиц молодого и трудоспособного возраста, но и летального исхода [1, 12]. Учитывая масштаб распространённости инфекции SARS-CoV-2, выявление и лечение этой патологии на ранних стадиях имеет важное социальное и экономическое значение.

Но, несмотря на то, что проблема постковидных нарушений опорно-двигательного аппарата широко обсуждается, в настоящий момент нет единого мнения относительно хронологии и определения основных вариантов поражения опорно-двигательного аппарата, ассоциированного с COVID-19.

Цель работы – обобщение данных литературы о механизмах развития и выявление наиболее часто встречающихся форм нарушения опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных публикаций осуществлен в базах данных PubMed, MedLine и электронной научной библиотеке eLIBRARY за период 2019–2023 гг. по ключевым словам: COVID-19, асептический остеонекроз (aseptic osteonecrosis), постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome), артропатия (arthropathy), опорно-двигательная система (musculoskeletal system), спондилит (spondylitis), остеопороз (osteoporosis).

Отобраны публикации, касающиеся патогенеза развития постковидного синдрома, возможных форм нарушения опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19 и влияния вируса SARS-CoV-2 на костную и хрящевую ткань.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные механизмы развития патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19

Цитотоксическое воздействие на клетки остеогенеза

В настоящее время широко обсуждается влияние вируса SARS-CoV-2 на остеогенез. В исследовательской модели на мышках, заражённых COVID-19, отмечалось значительное снижение костной массы на 24,4 % ($p = 0,0009$), уменьшение числа трабекул на 19,0 % ($p = 0,004$), уменьшение толщины трабекулярной кости на 6,2 % ($p = 0,04$). Также у выживших инфицированных мышей наблюдалось значительное увеличение числа остеокластов на 64 %, увеличение их поверхности на 27 % и увеличение количества остеокластов на поверхности кости на 38 % [13]. Существует гипотеза, что специфический белок SARS-CoV, 3a/X1 непосредственно способствует остеокластогенезу, ускоряя дифференцировку остеокластов из предшественников моноцитов/макрофагов, усиливая экспрессию рецептора-активатора лиганда NF- κ B (RANKL) и воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , которые косвенно способствуют остеокластогенезу. SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать эритроидные клетки-предшественники в костном мозге человека [14]. В частности, снижение количества лимфоцитов наблюдалось, когда гемопоэтические стволовые клетки, обработанные S-белком SARS-CoV-2, снижали число мультипотентных лимфоидных клеток-предшественников (MPC) [15]. Инкубация MPC с белком S увеличивала популяцию моноцитов, что, в свою очередь, способствовало заметному усилению остеокластогенеза [16]. Интересно, что результаты показывают, что SARS-CoV-2 остаётся в эритроидных клетках-предшественниках через 14 дней после первоначального заражения [15]. Таким образом, у людей, перенёвших инфекцию COVID-19, вполне вероятно, будет диагностирован остеопороз, который связан с высоким риском переломов и прогрессированием дегенеративно-дистрофических изменений костно-суставной системы [14].

«Цитокиновый шторм»

Также неблагоприятное действие на остео- и хондрогенез оказывает гипервоспалительная реакция иммунной системы, которая в большей степени выражена у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой инфекции COVID-19. Хотя, по данным ряда исследований, воспалительный ответ иммунитета может наблюдаться как и у больных лёгким течением, так и у бессимптомных носителей, в менее выраженной степени в сравнении с тяжёлыми формами заболевания [16]. По результатам проспективного многоцентрового когортного исследования S.W.X. Ong et al. установлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов в течение 6 месяцев после появления симптомов, в сравнении со здоровыми людьми из контрольной группы, независимо от тяжести течения коронавирусной инфекции и персистирующих симптомов. Уровни провоспалительных цитокинов, ассоциированных с Т-клетками, таких как IL-17A, IL-12p70, IL-1 β и SCF, были повышены и продолжали увеличиваться после выздоровления [9]. На сегодняшний день известно, что такие воспалительные цитокины как IL-1 β , IL-6, IL-17, хемокиновый лиганд CXCL10, фактор некроза опухоли (TNF- α) и фактор роста эндотелия сосудов A(VEGF-A), повышающиеся у больных инфекцией COVID-19, оказывают прямое повреждающее действие на остео- и хондрогенез. IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α) активируют хондроциты поверхностного слоя хряща, что приводит к повышенному синтезу матричных металлопротеиназ (ММП) и, в конечном счёте, – к усилению деградациии суставного хряща. IL-1 β , IL-6 повышают резорбцию костной ткани за счёт стимуляции активности остеокластов. Хотя изначально считалось, что IL-17 влияет только на иммунные клетки, в настоящее время было доказано, что он стимулирует остеокла-

стогенез у пациентов с ревматоидным артритом (РА), индуцируя образование ОК-подобных многоядерных клеток посредством простагландина E2 и экспрессии фактора дифференцировки ОК (ODF) [3].

Сосудистое воспаление и коагулопатия

В ряде исследований патогенеза COVID-19 ключевую роль отводят сосудистому воспалению [17]. SARS-CoV-2 поражает эндотелиальные клетки сосудов путём взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 [18]. Иммуный ответ организма на вирусную инвазию приводит к нарушению гомеостаза в виде гиперкоагуляции. Сосудистые изменения при поражении COVID-19, включающие эндотелиит, сужение и разрыв сосудов, тромботическую микроангиопатию, капиллярную дисфункцию и сопровождающиеся плохой оксигенацией костной ткани, могут обуславливать развитие аваскулярного остеонекроза [19, 20].

Гипоксия

Известно, что у пациентов с пневмонией, опосредованной острой коронавирусной инфекцией, особенно при обширном поражении лёгочной ткани, развивается гипоксия, на основании которой Н. Tao et al. выдвинули гипотезу, согласно которой, передача сигналов кислородного голодания нарушает дифференцировку остеокластов и образование остеобластов [21]. Гипоксия усиливает гиперпродукцию проостеокластогенных цитокинов, в том числе рецептора-активатора лиганда ядерного фактора-В (RANKL), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), что приводит к активации остеокластов [22]. В то же время фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), увеличивает дифференцировку остеокластов за счёт гиперэкспрессии RANKL и ядерного фактора, активированных цитоплазматических 1 Т-клеток (NFATc1) [23]. Что касается остеобластов, передача сигналов гипоксии, по-видимому, инактивирует их способность к остеогенезу [24]. В последние годы большое внимание привлекает отрицательное воздействие окислительного стресса на метаболизм костной ткани. В активации остеокластов участвует множество механизмов, включая регуляцию митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и внутриклеточных уровней Ca^{2+} [25]. Кроме того, избыточное количество свободных радикалов препятствует адгезии остеобластов, что ещё больше ухудшает гомеостаз кости. В частности, гипоксемия может также привести к нарушению метаболизма Ca^{2+} и повреждению остеоцитов [21].

Ятрогенное воздействие на опорно-двигательную систему у пациентов, перенёвших острую коронавирусную инфекцию

Как известно, специфической терапии COVID-19 в настоящее время не существует. Действие рекомендуемых системами здравоохранения различных стран Западной Европы, США и России лекарственных препаратов для лечения COVID-19 основано на блокировании гиперпродукции провоспалительных цитокинов и предотвращении репликации вирусов. Но, в то же время, обладают множеством побочных эффектов, вызывающих отдалённые осложнения со стороны многих органов и систем, в том числе опорно-двигательной.

Ингибиторы JAK-киназ, возможно, могут оказывать неблагоприятное влияние на костную ткань за счёт подавления остеокластогенеза, так как селективное ингибирование янускиназы-2 приводит к уменьшению RANKL-индуцированной дифференцировки остеокластов [26]. В настоящее время в ряде когортных исследований и мета-анализов описываются риски развития остеонекроза от приёма ингибиторов протеаз. По данным публикации S.O. Lee et al., у 54 % пациентов, принимавших ингибиторы протеаз для лечения ВИЧ-инфекции более года, развился асептический остеонекроз [27]. Также большое влияние на риск возникновения нарушений метаболизма и кровоснабжения костной ткани оказывают глюкокортикостероиды. Их использование в лечении COVID-19 основано на подавлении экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α и IFN- γ , и миграции лейкоцитов к участкам воспаления, что предотвращает развитие «цитокинового шторма» [28]. Отрицательное действие глюкокортикостероидов основано на резорбции костной ткани путём усиления дифференцировки остеокластов и снижения остеобластогенеза. Также они могут вызывать апоптоз остеобластов и остеоцитов и уменьшать продукцию гормона роста. Принято считать, что риск развития патологических переломов на фоне остеопороза и асептического некроза напрямую зависит от дозы и длительности приёма, снижаясь при отмене. Известно, что остеонекроз развивается у 9-40 % пациентов, долго принимающих глюкокортикостероиды, а увеличение дозы на каждые 10 мг/сут. повышает риск развития асептического некроза на 3,6 % [29]. Неблагоприятное действие глюкокортикостероидов основано также на нарушении липидного обмена на фоне их применения. Вследствие накопления липопротеидов низкой плотности происходит образование жировых эмболов, приводящих к закупорке периферических кровеносных сосудов и, как следствие, к ишемическому некрозу костной ткани [30]. Большие дозы глюкокортикостероидов могут вызывать тромбозы периферических сосудов за счёт снижения активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) и повышения уровня антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме [31].

Виды патологии опорно-двигательного аппарата, возникшие после перенесённой инфекции COVID-19

На основании анализа доступной литературы патологию опорно-двигательного аппарата, ассоциированную с инфекцией COVID-19, можно разделить на 4 основные группы: аутоиммунную, нарушение кровообращения костной ткани, инфекционную, метаболическую, согласно ведущему этиологическому фактору (табл. 1).

Таблица 1

Виды патологии опорно-двигательного аппарата, ассоциированной с COVID-19

Этиология	Нозологии	Публикации
Аутоиммунная	Реактивный артрит, сакроилет, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит	[4, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]
Нарушение кровообращения костной ткани	Асептический остеонекроз	[17, 19, 20, 39, 40]
Инфекционная	Септический артрит, спондилит, спондилодисцит	[41, 42, 43, 44, 45]
Метаболическая	Остеопения, остеопороз	[46, 47, 48, 49]

Аутоиммунные нарушения опорно-двигательного аппарата, ассоциированные с инфекцией COVID-19

В ходе анализа данных литературы можно сделать вывод о широкой распространённости аутоиммунных нарушений, дебютировавших на фоне COVID-19. В обзоре Г.Г. Тардина с соавт. сообщается о 25 клинических наблюдениях реактивного артрита, возникшего после новой коронавирусной инфекции. У более чем половины пациентов болезнь протекала в лёгкой форме, и только трое прошли лечение в отделении интенсивной терапии. У 4-х был положителен антиген HLA-B27, у одного были выявлены антинуклеарные антитела (АНА), у двух – РФ и ещё одного – АЦЦП [4]. D. Colatutto et al. в своей публикации сообщают о 2 пациентах с реактивным артритом и сакроилетом, дебютировавшем на фоне инфекции COVID-19. При дообследовании отмечалось незначительное повышение цитокинового профиля сыворотки крови, антиген HLA-B27 у обоих пациентов был отрицательным [32]. L. Novelli et al. в своём клиническом наблюдении сообщает о выявлении псориатического артрита у 27-летней пациентки на фоне инфекции SARS-CoV-2 [33]. Также в литературе описаны случаи дебюта анкилозирующего спондилита, аксиального спондилоартрита после перенесённой острой коронавирусной инфекции [34, 35]. По данным исследования I.M. Omar et al., выделяются 3 основных патофизиологических пути развития аутоиммунной патологии опорно-двигательного аппарата: цитокиновый шторм, протромботическое состояние и аутоиммунитет [36]. По мнению авторов, до 45 % пациентов с COVID-19 имеют, по крайней мере, одно циркулирующее аутоантитело. Их более высокие концентрации часто приводят к манифестации аутоиммунного заболевания, что позволяет предположить, что аутоиммунитет играет роль в патогенезе COVID-19. SARS-CoV-2 имеет несколько эпитопов, которые перекрёстно реагируют с антигенами хозяина и могут приводить к аутоиммунным состояниям. Также есть работы, в которых описаны случаи повышенного уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) после перенесённого COVID-19. При этом в одних случаях уровни антител не исследовали до заболевания коронавирусной инфекцией, а в других они были отрицательными, что косвенно указывает на связь между перенесённым COVID-19 и возможным дебютом ревматоидного артрита в постковидный период [37, 38].

На сегодняшний момент обсуждается несколько механизмов, приводящих к возникновению аутоиммунных поражений опорно-двигательной системы, обусловленных COVID-19:

- индукция коронавирусом избыточного синтеза ангиотензина II, который приводит к синовиальной гиперплазии путём активации своих рецепторов, расположенных на синовиальной оболочке. Ангиотензин II также повышает экспрессию воспалительных цитокинов, хемокинов и продукцию активных форм кислорода [38];
- активация провоспалительных субпопуляций Т-клеток [36, 37];
- активация Toll-подобного рецептора-7 синовиальных оболочек, инициирующего воспалительный ответ [37, 38];
- «цитокиновый шторм» [36, 38].

Асептический остеонекроз

Аваскулярные остеонекрозы возникают в 5-58 % случаев, чаще всего поражаются головка бедренной, плечевой кости, тела позвонков, пяточная и таранная кости [39]. В настоящее время нет единого мнения насчёт механизма развития остеонекроза после COVID-19. В ряде исследований ведущую роль отводят лекарственной терапии COVID-19 [17, 26, 40]. S.R. Agarwala et al. сообщают о серии из 3-х случаев развития

аваскулярного некроза головки бедренной кости (АВН) у больных, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2. Средняя доза глюкокортикостероидов, полученная пациентами за период лечения COVID-19, составляла 758 мг, что значительно меньше, чем средняя кумулятивная доза (около 2000 мг), на фоне которой возможно развитие АВН. Также наблюдалась довольно ранняя манифестация остеонекроза, в среднем через 58 дней, по сравнению с литературными данными, согласно которым требуется от 6 месяцев до 1 года для развития этой патологии при приёме глюкокортикоидов. Авторы предполагают, что на фоне вирусной инфекции COVID-19 при лечении малыми дозами стероидов риск развития остеонекроза значительно увеличивается [17]. Однако многими авторами в качестве основных механизмов данной патологии, рассматривается нарушение кровообращения вследствие тромботической микроангиопатии и сосудистого воспаления и цитотоксическое действие вируса на клетки остеогенеза [19]. Так, М.А. Панин с соавт. в описании серии клинических наблюдений остеонекроза головки бедренной кости после COVID-19 сообщают о пациентке, не получавшей во время лечения коронавирусной инфекции глюкокортикостероидов, у которой через 180 дней был диагностирован двухсторонний остеонекроз головок бедренных костей [20].

Вторичные инфекции опорно-двигательного аппарата, ассоциированные с SARS-Cov-2

По данным литературы, довольно часто встречаются инфекционные поражения опорно-двигательного аппарата на фоне COVID-19. В исследовании V. Vagaria сообщается о высокой частоте перипротезных инфекций, абсцессов мягких тканей и септического артрита в течение 1 года у 12 из 90 госпитализированных пациентов с COVID-19 [41]. M.V. Ardakani et al. в описании серии случаев сообщают о 5 больных с септическим артритом, развившимся в среднем через 41,6 дня от начала инфекции SARS-Cov-2 [42]. И.В. Есин с соавт. в своей работе описывают клинические особенности течения инфекционного спондилита у 4 пациентов, перенёвших COVID-19, отмечая более высокую частоту многоуровневого поражения, а также повышенный риск летального исхода после хирургического вмешательства, обусловленный генерализацией инфекционного процесса и прогрессированием полиорганной недостаточности [43]. Также в публикациях И.И. Устенко с соавт. и G. Talamonti et al. сообщается о случаях развития гнойного спондилита и эпидурита у пациентов, перенёвших тяжёлую форму COVID-19 [44, 45]. Наиболее вероятной причиной инфекционного поражения опорно-двигательного аппарата является вторичный иммунодефицит, обусловленный прямым повреждающим действием вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему [50]. Он способен повреждать лимфоциты, особенно В-клетки, Т-клетки и Nk-клетки, что приводит к угнетению иммунной системы во время болезни. Снижение лимфоцитов и иммунной функции хозяина является основной причиной, способствующей развитию вторичной бактериальной инфекции [51]. Также альтернативными механизмами инфекционного поражения костно-мышечной системы в постковидном периоде могут являться увеличение бактериальной адгезии вследствие вирусной инфекции; разрушение клеток вирусными ферментами; выход планктонных бактерий из биоплёнок; синергизм при вирусно-бактериальных коинфекциях; увеличение числа незрелых фагоцитов; дисрегуляция пищевого иммунитета; модуляция апоптоза и воспаления [52]. Высока вероятность развития вторичного иммунодефицита, опосредованного иммуносупрессивным действием лекарственных препаратов, применяемых для лечения среднетяжёлых и тяжёлых форм COVID-19 [44]. Во многих исследованиях важную роль отводят возможным факторам риска развития инфекционного поражения опорно-двигательного аппарата. К ним относят возраст старше 60 лет, длительное нахождение больных в стационаре и потребность в ИВЛ, пребывание в отделении реанимации (тяжёлое течение COVID-19), наличие хронических бактериальных инфекций в анамнезе, хроническую почечную недостаточность с потребностью в гемодиализе [43].

Метаболические нарушения костной ткани на фоне COVID-19

Согласно данным литературы, на сегодняшний момент рассматривается несколько механизмов нарушения метаболизма костной ткани. Основными являются прямое цитотоксическое действие вируса на клетки костного мозга, реакция гипервоспаления, гипоксия, которые усиливают остеокластогенез [3, 13, 22]. Также, по мнению многих авторов, одним из факторов риска развития остеопороза и остеопении после инфекции COVID-19 является побочное действие лекарственных средств, применяемых для её лечения [26, 46]. В обзоре L. Sagra et al. подчёркивают роль различных факторов, лежащих в основе риска развития скелетных нарушений при вирусных заболеваниях, включая COVID-19. Авторы предполагают, что SARS-CoV-2 оказывает прямое и косвенное влияние на метаболизм костной ткани [47]. В экспериментах B. Mi et al. на мышинной модели вызванная SARS-CoV-2 сверхэкспрессия микроРНК (миР-5106) препятствует заживлению переломов *in vitro* и *in vivo* [48]. По данным крупного обсервационного исследования, проведённого в университетской больнице Сан-Раффаэле в Милане, до 36 % пациентов, перенёвших COVID-19, имели деформацию позвоночника, хотя только у 3 % из них ранее был диагностирован остеопороз [49]. Важную роль в нарушении остеометаболизма отводят эндокринной патологии, возникающей на фоне коронавирусной инфекции. В многочисленных исследованиях сообщается о случаях первичного гипопаратиреоза и декомпенсации имеющегося на фоне COVID-19. Дефицит ПТГ способствует снижению скорости ремоделирования костной ткани, что подтверждается при исследовании снижением мар-

кером костного обмена в крови и биопсии подвздошной кости [53]. S. Elkattawy et al. сообщают о первом случае первичного гипопаратиреоза, вызванного инфекцией SARS-CoV2, у 46-летнего пациента мужского пола, без патологии паращитовидных желёз в анамнезе, который был госпитализирован с дыхательной недостаточностью и находился в стационаре длительное время [52]. S. Bossoni et al. представляют случай 72-летней пациентки с тиреоидэктомией в прошлом, у которой была лёгкая инфекция COVID-19 и острая периоральная парестезия и дизартрия. Лабораторные исследования выявили низкий уровень кальция, повышение фосфора в сыворотке и снижение паратиреотропного гормона, что позволяет предположить, что инфекция SARS-CoV-2 вызвала тяжёлую гипокальциемию в контексте субклинического послеоперационного гипопаратиреоза [55].

V.E. Georgakoroulou et al. описывают 53-летнего пациента с гипопаратиреозом, развившимся на фоне COVID-19. У больного не было никаких симптомов, связанных с этим состоянием. Кроме того, у него был нормальный уровень кальция в сыворотке – 8,9 мг/дл [56].

В некоторых исследованиях гипокальциемию выделяют как биохимический маркер агрессивного течения SARS-CoV-2 [57]. Важную роль в регуляции остеогенеза играет витамин D, дефицит которого является одним из факторов риска развития остеопороза [58]. Многие данные свидетельствуют о тесной связи недостатка витамина D с заболеваемостью COVID-19. Действительно, было обнаружено, что пациенты с остеопорозом более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, а его проявления усугубились после перенесения COVID-19, в то время как у некоторых пациентов с COVID-19 снижение плотности костной ткани развилось как осложнение [59]. В исследовании F. Liu et al. определены и охарактеризованы 42 общие мишени VitD как при COVID-19, так и при остеопорозе, а также 8 основных в сети DTD VitD-COVID-19-остеопороз. Эти мишени VitD, участвующие в сигнальных путях ErbB и MAPK, имеют решающее значение для фиброзных заболеваний, таких как COVID-19, и оссификации из-за двунаправленной регуляторной роли этого пути в профиброзных/антифиброзных нарушениях и костеобразовании/резорбции костей соответственно. Данные результаты определили новое механистическое понимание функциональной роли и молекулярной сети VitD как при COVID-19, так и при остеопорозе [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во многих исследованиях выделяют следующие основные механизмы развития патологии опорно-двигательной системы после перенесённого COVID-19: цитотоксическое действие вируса на клетки остеогенеза, реакция гипервоспаления, сосудистые нарушения и коагулопатия, гипоксия и лекарственная терапия коронавирусной инфекции. На основании анализа доступной литературы выделено 4 наиболее частых этиологических фактора повреждения опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19: аутоиммунный, нарушение кровообращения костной ткани, инфекционный и метаболический. Также вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее действия на иммунную систему, обусловленное поражением В-клеток, Т-клеток и Nk-клеток, что приводит к развитию вторичного иммунодефицита и инфекционной патологии костно-мышечной системы. В свою очередь, иммунодефицитное состояние, опосредованное COVID-19, повышает риски инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу нарушений опорно-двигательного аппарата. У пациентов, перенёвших коронавирусную инфекцию, возможно развитие остеопении и остеопороза не только за счёт цитотоксического действия вируса на клетки костного мозга, но и в связи с эндокринными нарушениями, что повышает риск переломов и прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений костно-суставной системы. Авторами научных публикаций не установлено точной хронологии развития стойких симптомов патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённого COVID-19, что, вероятно, связано с коротким периодом наблюдения данной категории пациентов.

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

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Положихина М.А. Смертность в период пандемии COVID-19 и направления снижения риска: предварительные итоги 2020 г. *Экономические и социальные проблемы России*. 2021;(2):50-73. doi: 10.31249/espr/2021.02.03
2. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services. *Long COVID: Examining Long-Term Health Effects of COVID-19 and Implications for the Social Security Administration: Proceedings of a Workshop*. Forstag EH, Denning LA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022. doi: 10.17226/26619
3. Zheng KI, Feng G, Liu WY, et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2021;93(1):323-335. doi: 10.1002/jmv.26294
4. Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Кононенко Л.В. Острый артрит, ассоциированный с COVID-19. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(2):139-148. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-015

5. Щеголев А.И., Туманова У.Н. Персистенция коронавируса SARS-CoV-2 в телах умерших и меры защиты от инфицирования. *Вестник РГМУ*. 2021;(3):5-12. doi: 10.24075/vrgmu.2021.029
6. Hoong CWS, Amin MNME, Tan TC, Lee JE. 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
7. Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, et al. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):178. doi: 10.1186/s13018-020-01702-w
8. Sinha PR, Mallick N, Sahu RL. Orthopedic Manifestations and Post-COVID-19 Infection. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023 Jul;15(Suppl 1):S665-S668. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_88_23
9. Ong SWX, Fong SW, Young BE, et al. Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab156. doi: 10.1093/ofid/ofab156
10. Khoja O, Silva Passadouro B, Mulvey M, et al. Clinical Characteristics and Mechanisms of Musculoskeletal Pain in Long COVID. *J Pain Res*. 2022;15:1729-1748. doi: 10.2147/JPR.S365026
11. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
12. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(8):3357-3362. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
13. Awosanya OD, Dalloul CE, Blosser RJ, et al. Osteoclast-mediated bone loss observed in a COVID-19 mouse model. *Bone*. 2022;154:116227. doi: 10.1016/j.bone.2021.116227
14. Минасов Т.Б., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Якупова Е.Р. Особенности костного метаболизма при COVID-19. *Справочник врачей общей практики*. 2021;(5). doi: 10.33920/med-10-2105-04
15. Huerga Encabo H, Grey W, Garcia-Albornoz M, et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports*. 2021;16(3):428-436. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.001
16. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, et al. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):253-265. doi: 10.1007/s12015-020-10056-z
17. Agarwala SR, Vijayvargiya M, Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101
18. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Кудайбергенова И.О. и др. Поражение мышечной системы при COVID-19. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(2):146-153. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-146-153
19. Kingma TJ, Hoch V, Johnson C, Chaudhry B. Avascular Necrosis of the Hip: A Post COVID-19 Sequela. *Cureus*. 2022;14(10):e29976. doi: 10.7759/cureus.29976
20. 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*. 2022;28(1):110-117. doi: 10.17816/2311-2905-1687
21. Tao H, Ge G, Li W, et al. Dysimmunity and inflammatory storm: Watch out for bone lesions in COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. 2020;145:110332. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110332
22. Hiraga T. Hypoxic Microenvironment and Metastatic Bone Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3523. doi: 10.3390/ijms19113523
23. Samarapita S, Doss HM, Ganesan R, Rasool M. Interleukin 17 under hypoxia mimetic condition augments osteoclast mediated bone erosion and expression of HIF-1 α and MMP-9. *Cell Immunol*. 2018;332:39-50. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.07.005
24. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, et al. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. *Exp Cell Res*. 2006;312(10):1693-1702. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.02.007
25. Callaway DA, Jiang JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(4):359-370. doi: 10.1007/s00774-015-0656-4
26. 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
27. Lee SO, Lee JE, Lee S, et al. Osteonecrosis of the Femoral Head in Korean Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Infect Chemother*. 2020;52(4):592-599. doi: 10.3947/ic.2020.52.4.592
28. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
29. Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И. и др. Аvascularный некроз костной ткани: определение, эпидемиология, виды, факторы риска, патогенез заболевания. Аналитический обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 023;61(2):220-235. doi: 10.47360/1995-4484-2023-220-235
30. Koo KH, Kim R, Kim YS, et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol*. 2002;21(4):299-303. doi: 10.1007/s100670200078
31. Kerachian MA, Séguin C, Harvey EJ. Glucocorticoids in osteonecrosis of the femoral head: a new understanding of the mechanisms of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(3-5):121-128. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.02.007
32. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, et al. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses*. 2021;13(8):1558. doi: 10.3390/v13081558
33. Novelli L, Motta F, Ceribelli A, et al. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):e21-e23. doi: 10.1093/rheumatology/keaa691
34. Сагитова Э.Р., Кравцова О.Н. Коронавирус – триггер анкилозирующего спондилита? *Практическая медицина*. 2022;20(3):133-135. doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-133-135
35. Coath FL, Mackay J, Gaffney JK. Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):e232-e233. doi: 10.1093/rheumatology/keab009
36. Omar IM, Weaver JS, Samet JD, et al. Musculoskeletal Manifestations of COVID-19: Currently Described Clinical Symptoms and Multimodality Imaging Findings. *Radiographics*. 2022;42(5):1415-1432. doi: 10.1148/rg.220036

37. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2022;(15):20-25. doi: 10.33667/2078-5631-2022-15-20-25
38. Камышикова Л.А., Писанкина Д.С., Паюдис А.Н. и др. Постковидный мышечносуставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):104-110. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-104-110
39. Бекетова Т.В., Левина Н.О., Ладыгина Д.О. и др. Аvascularный некроз как проявление постковидного синдрома. Клинические наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):420-426. doi: 10.47360/1995-4484-2022-420-426
40. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2022; 28(1):128-137.
41. Bagaria V. Usual and Unusual Musculoskeletal Sequelae of COVID 19! *Indian J Orthop*. 2021;55(Suppl 2):518-519. doi: 10.1007/s43465-021-00412-7
42. Ardakani MV, Parviz S, Ghadimi E, et al. Concomitant septic arthritis of the hip joint and femoral head avascular necrosis in patients with recent COVID-19 infection: a cautionary report. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):302. doi: 10.1186/s13018-022-03192-4
43. Есин И.В., Перецманас Е.О., Тюлькова Т.Е. Клинические особенности инфекционного спондилита у больных COVID-19. *Хирургия позвоночника*. 2023;20(1):85-92. doi: 10.14531/ss2023.1.85-92
44. Устенко И.И., Кушнир Я.Б., Амелин А.В. и др. Клинические случаи: спондилодисцит и эпидурит после перенесенного COVID-19. *Клиническая практика*. 2022;13(1):107-117. doi: 10.17816/clinpract83531
45. Talamonti G, Colistra D, Crisà F, et al. Spinal epidural abscess in COVID-19 patients. *J Neurol*. 2021;268(7):2320-2326. doi: 10.1007/s00415-020-10211-z
46. Evcik D. Musculoskeletal involvement: COVID-19 and post COVID 19. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2023;69(1):1-7. doi: 10.5606/tftrd.2023.12521
47. Sapra L, Saini C, Garg B, et al. Long-term implications of COVID-19 on bone health: pathophysiology and therapeutics. *Inflamm Res*. 2022;71(9):1025-1040. doi: 10.1007/s00011-022-01616-9
48. Mi B, Xiong Y, Zhang C, et al. SARS-CoV-2-induced Overexpression of miR-4485 Suppresses Osteogenic Differentiation and Impairs Fracture Healing. *Int J Biol Sci*. 2021;17(5):1277-1288. doi: 10.7150/ijbs.56657
49. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, et al. Radiological Thoracic Vertebral Fractures are Highly Prevalent in COVID-19 and Predict Disease Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e602-e614. doi: 10.1210/clinem/dgaa738
50. Комаров В.Т., Хичина Н.С., Филатова М.А. Особенности течения постинфекционных артритов после перенесенной новой коронавирусной COVID-19 инфекции. *Современная ревматология*. 2022;16(S1):10. EDN: YKFPPE.
51. Бавыкин А.С. Клеточный и молекулярный уровень стратегии COVID-19 по индукции иммунодефицита. Возможные терапевтические решения. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(4):450-467. doi: 10.36233/0372-9311-119
52. Кароли Н.А., Ребров А.П. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):28-39. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39
53. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. *Эндокринная хирургия*. 2017;11(2):70-80. doi: 10.14341/serg2017270-80
54. Elkattawy S, Alyacoub R, Ayad S, et al. A Novel Case of Hypoparathyroidism Secondary to SARS-CoV-2 Infection. *Cureus*. 2020;12(8):e10097. doi: 10.7759/cureus.10097
55. Bossoni S, Chiesa L, Giustina A. Severe hypocalcemia in a thyroidectomized woman with Covid-19 infection. *Endocrine*. 2020;68(2):253-254. doi: 10.1007/s12020-020-02326-0
56. Georgakopoulou VE, Avramopoulos P, Papalexis P, et al. COVID-19 induced hypoparathyroidism: A case report. *Exp Ther Med*. 2022;23(5):346. doi: 10.3892/etm.2022.11276
57. di Filippo L, Formenti AM, Doga M, et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine*. 2021;71(1):9-13. doi: 10.1007/s12020-020-02541-9
58. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*. 2020;140:55-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020
59. Zhang JY, Wang XM, Xing X, et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(9):1107-1118. doi: 10.1038/s41590-020-0762-x
60. Liu F, Song C, Cai W, et al. Shared mechanisms and crosstalk of COVID-19 and osteoporosis via vitamin D. *Sci Rep*. 2022;12(1):18147. doi: 10.1038/s41598-022-23143-7

Статья поступила 15.11.2023; одобрена после рецензирования 27.11.2023; принята к публикации 01.12.2023.

The article was submitted 15.11.2023; approved after reviewing 27.11.2023; accepted for publication 01.12.2023.

Информация об авторах:

Наталья Николаевна Григорьева – врач травматолог-ортопед, natash2015@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4318-6173>;

Георгий Александрович Айрапетов – доктор медицинских наук, доцент, airapetovga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-7772>.

Information about the authors:

Natalya N. Grigoryeva – traumatologist-orthopedist, natash2015@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0000-4318-6173>;

Georgy A. Airapetov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, airapetovga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7507-7772>.

Вклад авторов:

Григорьева Н.Н. – разработка концепции, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи.
Айрапетов Г.А. – разработка концепции, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.
Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).