



ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Г.Г. Шагинян^{1,2,3}, С.А. Карева¹, А.Э. Маркаров³, А.В. Шаров²,
С.Н. Любимов^{2,3}, С.В. Саршор³

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва,

² ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Пенза,

³ ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ: Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала одной из самых смертоносных пандемий последнего столетия. В настоящее время известно, что COVID-19 приводит к микрососудистым и макрососудистым патофизиологическим изменениям, вызывая множество внелегочных осложнений. Они возникают даже на фоне адекватно проводимой этиотропной и патогенетической терапии. Это ассоциировано с несколькими факторами: дисбалансом синтеза воспалительных, противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов, гиперактивацией макрофагов. Так, в 2020 году отоларингологи, челюстно-лицевые хирурги и нейрохирурги всего мира столкнулись с осложнением коронавирусной инфекции, проявляющимся развитием некрозов слизистой носа, средней и нижней носовых раковин, слизистой твёрдого нёба, разрушением стенок верхнечелюстной, лобной пазух, дна орбиты, лобных костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в клинике кафедр нейрохирургии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО — ГКБ Ф.И. Иноземцева в период с сентября 2021 по 2022 год пролечено 20 пациентов с остеомиелитом верхней челюсти, скуловой, решетчатой костей. В дальнейшем у 2 пациентов выявлен остеомиелит костей мозгового отдела черепа. Им потребовалось проведение резекционной трепанации с иссечением остеомиелитически изменённых лобных, теменных и височных костей.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Пациенты выписаны из стационара без интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений. Проведение реконструктивного вмешательства возможно только после абсолютного устранения воспалительных изменений и не ранее чем через год после начала антимикотической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Эти клинические случаи подтверждают необходимость более тщательного изучения патогенеза новой коронарусной инфекции и коррекции консервативной патогенетической терапии с целью уменьшения количества гнойных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеонекроз, остеомиелит, постковидный синдром, васкулит, эндотелиальная дисфункция, SARS-CoV-2, мукормикоз, цитокиновый шторм

Для цитирования: Шагинян Г.Г., Карева С.А., Маркаров А.Э., Шаров А.В., Любимов С.Н., Саршор С.В. Интракраниальные гнойно-воспалительные осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022;14(2):160–166

OSTEOMYELITIS OF THE SKULL BONES IN POST COVID-19 PATIENTS

Shahinian G.G.^{1,2,3}, Kareva S.A.¹, Markarov A.E.³, Sharov A.V.², Lyubimov S.N.^{2,3}, Sarshor S.V.³

¹ Department of Neurosurgery RMANPE, Moscow,

² Department of Neurosurgery PIPME, Penza,

³ Department of Neurosurgery of hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow

BACKGROUND: The new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus has become one of the deadliest pandemics of the last century. It is now known that COVID-19 leads to microvascular and macrovascular pathophysiological changes, causing many extrapulmonary complications. They occur even against the background of adequately conducted etiotropic and pathogenetic therapy. This is associated with several factors: an imbalance in the synthesis of inflammatory, anti-inflammatory, immunoregulatory cytokines and chemokines, inflammatory markers, macrophage activation. So, in 2020, otolaryngologists, maxillofacial surgeons and neurosurgeons around the world faced a complication of COVID-19, manifested by the development of necrosis of the nasal mucosa, middle and lower turbinates, hard palate mucosa destruction of the walls of the maxillary, frontal sinuses, bottom orbit, frontal bones.

MATERIAL AND METHODS: In the clinic of the Department of Neurosurgery and cranio-facial surgery of the RMANPE — hospital named after F.I. Inozemtsev, 20 patients with osteomyelitis of the maxilla, zygomatic, and ethmoid bones were treated in 2021, 2022. Subsequently, osteomyelitis of the cranial bones was diagnosed in 2 patients. They required craniectomy with excision of osteomyelitic altered frontal, parietal and temporal bones.

RESULTS: Patients were discharged from the hospital without intracranial infection complications. Reconstructive interventions to restore the tightness of the cranial cavity are planned no earlier than 1 year after discharge from the hospital.

CONCLUSION: Complications after COVID-19 require careful analysis. The pathogenesis of the formation of osteomyelitis of the skull bones has not been fully elucidated, correction of conservative pathogenetic therapy in order to reduce purulent complications.

For citation: Shahinian G. G., Kareva S. A., Markarov A. E., Sharov A. V., Lyubimov S. N., Sarshor S. V. Osteomyelitis of the skull bones in post COVID-19 patients. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(2):160–166

С момента регистрации первой вспышки новой коронавирусной инфекции (НКИ) непрерывно ведется работа по изучению патогенеза воздействия вируса SARS-CoV-2 на организм человека. На данный момент известно, что вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), клеточную трансмембранную сериновую протеазу типа 2 (ТСП2). Эти узнаваемые вирусом паттерны есть не только на клетках тканей органов дыхания, но и на эндотелиальных, гладкомышечных клетках артерий и вен.

Бурячковская Л. И. и др. благодаря электронной микроскопии обнаружили, что у пациентов с COVID-19 в крови циркулирует значительное число эндотелиоцитов, поврежденных вирусом. Среднее число составляло $404,6 \pm 43,8$ клеток/мл, что превышает норму в сотни раз. [1] Эти клетки отличает присутствие на мембране многочисленных отверстий, сопоставимых по диаметру с размером суперкапсида вируса SARS-CoV-2, что доказывает факт прямого цитотоксического действия.

В физиологических условиях баланс биологически активных веществ, выделяемых эндотелием смещен в сторону вазодилатации, синтеза ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Это обеспечивает проходимость кровеносного русла, целостную работу системы кровообращения. Генерализованная дисфункция, десквамация поврежденных эндотелиальных клеток, вызванная вирусом SARS-CoV-2, нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, воспалению с последующим тромбозом даже на фоне адекватно проводимой патогенетической терапии.

Опосредованное разрушающее действие вируса на сосудистую стенку осуществляется при гиперактивации врожденного и приобретенного иммунитета. Возникает «дисрегуляция» синтеза иммунорегуляторных, про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, которая приводит к свободнорадикальному перекисному окислению липопротеидов стенки эндотелия. При этом развивается не только локальный, но и системный васкулит. Интересен тот факт, что ИЛ-6 стимулирует синтез фибриногена, чем можно объяснить возрастание оптической плотности сгустка у пациентов с Covid-19. [2]

Наиболее подвержены нарушению микроциркуляции крови коморбидные пациенты, имеющие в анам-

незе атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет, аутоиммунные, опухолевые заболевания и др. Так, например, в работе J. Fan и др. сообщается: уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) коррелировал с тяжестью течения COVID-19. Тяжелая форма COVID-19 регистрировалась чаще у пациентов с различными видами дислипидемии, чем у пациентов с нормальными уровнями холестерина. [3] Примечателен тот факт, что в фазу клинических проявлений инфекционного заболевания уровень холестерина и ЛПНП значительно снижается. По мнению авторов, это связано с присоединением ко-инфекции SARS-CoV-2 на фоне снижения иммунитета. Известно, что микоплазмы не способны к биосинтезу жирных кислот и стеролов, которые являются важным компонентом их клеточных мембран. Эту гипотезу подтверждает обнаружение *M. pneumoniae* в пораженной атеросклерозом сосудистой стенке. Вероятно, применение статинов у пациентов с COVID-19 могло бы снизить частоту ко-инфекций. Теория требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, становится понятно, почему в период пандемии COVID-19 участились случаи дебюта и декомпенсации хронических заболеваний, которые прогрессируют даже в стадии реконвалесценции НКИ.

В работах Paul-Jones, C.J. Glueck, W. Drescher и др. была установлена корреляция между гиперкоагуляцией и развитием у пациентов остеонекроза. Предрасполагающими факторами авторы считают наследственные тромбофилии, нарушения фибринолиза, антифосфолипидные антитела, гиперлипидемию, реакции гиперчувствительности, высвобождение тромбопластина во время беременности, злокачественные опухоли. [4], [5], [7]

Несмотря на то, что костная ткань имеет относительно богатое сосудистое кровоснабжение, распределение неоднородно и некоторые области остаются более уязвимыми. Интересен и тот факт, что кости черепа в связи со спецификой эмбрионального развития имеют наиболее низкие регенераторные свойства.

В условиях существующей пандемии глюкокортикостероиды (ГКС) стали препаратами выбора для терапии среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19. Влияние дозы кортикостероидной терапии на развитие остеонекроза остается в значительной степени неизвестным, однако недавние исследования показывают, что дозы кортикостероидов выше 25–40 мг/день представляют значительный риск развития остеонекроза.

Несколько гипотез относительно причины стероид-индуцированного остеонекроза основаны на окклюзии микроциркуляторного русла жировыми эмболами, сопротивлении синусоидального кровотока на фоне повышения внутрикостного давления из-за жировой инфильтрации после стероидной терапии. Так, при гистологическом исследовании участков головки бедренной кости людей, принимающих дексаметазон в течение 5 дней, уже начинает визуализироваться гипертрофия жировых клеток. [6] Также дексаметазон ингибирует экспрессию коллагена (тип I) и остеокальцина, подавляя дифференциацию стволовых клеток костного мозга в остеобласты. Уменьшается плотность костной ткани, что может приводить к патологическим переломам.

Необходимо также подчеркнуть, что остеонекроз не единственная проблема, возникшая при использовании ГКС. За последние два года частота встречаемости гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области возросла. Они приобретают сочетанный характер поражения, так как распространяются на краниальную часть черепа, тем самым привлекая к лечению специалистов из области нейрохирургии. Так, в период второй волны COVID-19 были зарегистрированы вспышки заболеваемости бактериальными и грибковыми инфекциями по всему миру. Чаше регистрировались случаи инфекций нижних дыхательных путей, пазух носа и кожи. Но и другие ткани, в том числе костная, могут быть инфицированы в результате гематогенной диссеминации или непосредственного распространения инфекции из соседних участков. При этом большинство выявленных микроорганизмов ранее считались возбудителями инфекций в основном у пациентов с иммунодефицитами или проходящих длительное лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Это может свидетельствовать о том, что при использовании кортикостероидов, особенно в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-1) повышается риск развития инфекционных осложнений, как грибковой, так и бактериальной, пневмоцистной, вирусной этиологии.

У пролеченных нами пациентов с остеомиелитом, получавших ранее лечение глюкокортикостероидами и генно-инженерными биологическими препаратами, специфические жалобы возникали через две-три недели после подтвержденного лабораторно диагноза COVID-19, в большинстве случаев отсутствовала лихорадка после выписки из инфекционного отделения. У всех был нормальный уровень прокальцитонина или незначительное его повышение, низкое число лейкоцитов или незначительное повышение, нейтропения, длительное хроническое течение остеомиелита, нарастающие по данным компьютерной томографии признаки деструкции и секвестрации костной ткани в бассейне питающей артерии, формирование грануляционного вала вокруг секвестрированного

костного фрагмента, выявление сопутствующей микрофлоры на некротизированных тканях, спокойный послеоперационный период после удаления некротизированных тканей.

В виду ретроспективного анализа течения заболевания не всем пациентам была проведена селективная ангиография. Безоговорочного подтверждения наличия тромбоза одной из конечных ветвей верхнечелюстной артерии, кровоснабжающей верхнечелюстную пазуху нет. Однако возникновение первичного очага остеонекроза в бассейне верхнечелюстной артерии в среднем через 14–21 день от начала COVID-19, расстройство чувствительности в области клыковой ямки, отсутствие патогенной флоры при первых посевах на микрофлору, отсутствие стоматологических вмешательств в течение 6 месяцев до текущего воспаления, постковидные лабораторные изменения крови позволяют рассматривать инфаркт костей краниофациальной области как возможное осложнение данной вирусной инфекции.

У части пациентов инструментально был подтвержден тромбоз кавернозного синуса. Основные жалобы: появление нестерпимой головной боли, отчетливых признаков нарушения венозного оттока (отек периорбитальных тканей, нарастающий экзофтальм, возникновение наружной офтальмоплегии (вследствие поражения III, IV, VI черепных нервов), птоз и боли в области глазного яблока и лба, расстройства чувствительности в зоне надглазничного нерва, вследствие поражения верхней ветви тройничного нерва.

Представляем клиническое наблюдение остеомиелита костей краниофациальной области черепа у пациентов с отягощенным соматическим анамнезом в постковидном периоде.

Клинический случай

Пациент У, 40 лет, 28.09.2021 по каналу СМП доставлен в ГКБ им Ф.И. Иноземцева с жалобами на экзофтальм справа, отечность лобной области, верхнего, нижнего век правого глаза, онемение щечной области справа, птоз верхнего века, движения ограничены сверху.

Анамнез заболевания: 16.08.2021. был госпитализирован в инфекционное отделение по поводу внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, тяжелое течение КТ-2, проводилась пульс-терапия ГКС, введен Нетакимаб 120 мг однократно. 30.08.2021 возникла интенсивная головная боль, боль в правом глазу, экзофтальм. По данным КТ придаточных пазухи, орбит: гиперплазия слизистой придаточных пазух носа. Минимальное количество жидкости в правой гайморовой пазухе. Выполнена пункция, патологического содержимого не получено. Осмотрен офтальмологом, диагноз: орбитальный васкулит справа, синдром верхней глазничной щели справа, воспалительный процесс в правой орбите. Назначена антимикотическая и антибактериальная терапия (Меропенем 1.0 в.в. 3 раза в сутки, Сабвиксин 50 mg по 2 флакона, Микамин 50 mg)

Хронические заболевания: подагра, СД2 типа
 Объективно: Сознание: ясное; Ориентирован в пространстве, времени и собственной личности; Цвет кожных покровов: обычной окраски; Влажность кожи: нормальная; Тургор: сохранен; Температура тела: 36,8*С; ЧДД: 17 /мин; Ритм дыхания: регулярный; Систолическое давление: 122/80 мм.рт.ст.; ЧСС: 74 /мин;

КТ костей черепа при поступлении: Флегмона мягких тканей лобной области, околобульбарной клетчатки справа; экзофтальм справа. (Рис. 1).

Диагноз: Флегмона правой орбиты. Хронический левосторонний гайморит-эмоидит.

Произведено вскрытие флегмоны, эвакуировано 0,3 мл гнойного содержимого.

Показатели лабораторных исследований крови: лейкоциты — $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин общий — 91,0 г/л, уровень тромбоцитов — $254 \cdot 10^9/\text{л}$, МНО — 1,27, Протромбиновое время — 14,0 с, СОЭ — 110 мм/ч, АЧТВ — 258,2, СРБ — 96,50 мг/л, прокальцитонин $<0,3$ нг/мл

29.09.2021 Выполнена секвестрэктомия верхней челюсти справа: тела, скулового, лобного, альвеолярного, небного отростков, глазничной поверхности тела верхней челюсти справа — нижней, медиальной стенок правой орбиты. Санация верхнечелюстного

синуса справа. Удаление зубов 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8. Этмоидэктомия справа. Ниже представлены интраоперационные снимки. (Рис. 2).

Назначен Цефепим/сульбактам по 2,0 гр 2 раза в день в/в капельно и Амфотерецин по 50000 ЕД (1 фл) 1 раз в день в/в капельно

Посев на микрофлору: *Acinetobacter baumannii*/haemolyticus 10^8 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* 10^8 КОЕ/мл, *Aspergillus species* 10^3 КОЕ/мл. С учетом посевов (резистентность к большей части АБ) продолжен Цефепим/сульбактам по 2,0 гр 2 раза в день в/в капельно и Амфотерицин по 50000 ЕД 1 раз в день в/в капельно, добавлен Тигециклин по 100 мг 1 раз в день в/в капельно (04.10), с 05.10 по 12.10 50 мг 2 раза в день в/в капельно.

Исследование биопсийного материала: 1) содержимое пазухи: плотная фиброзная ткань с очаговой густой нейтрофильной инфильтрацией. При окраске по Ван-Гизону фуксинофилия коллагеновых волокон; 2) Верхняя челюсть справа: фрагмент кости покрыт грануляционной тканью с полнокровными сосудами, полиморфноклеточной инфильтрацией — морфологическая картина хронического остеомиелита в обострении.

Выполнена КТ костей черепа после операции (Рис. 3).

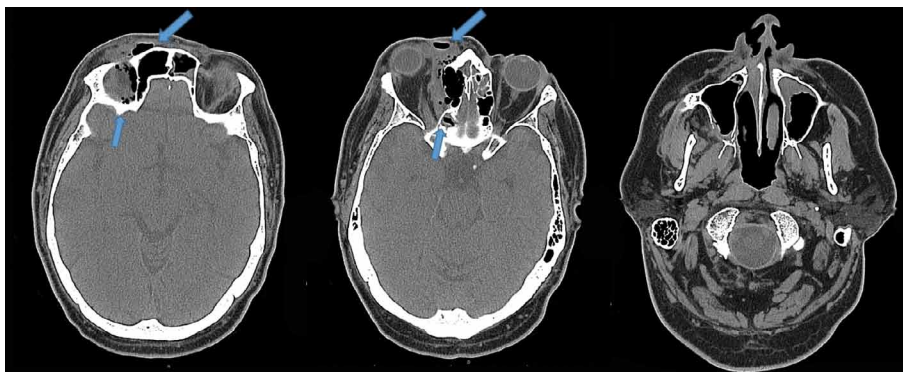


Рисунок 1. КТ костей черепа при поступлении. Стрелками указана инфильтрация околобульбарной клетчатки справа, с пузырьками газа.

Figure 1. CT scan of the skull bones on admission to hospital. The arrows indicate the infiltration of the peribulbar tissue on the right, with gas bubbles.

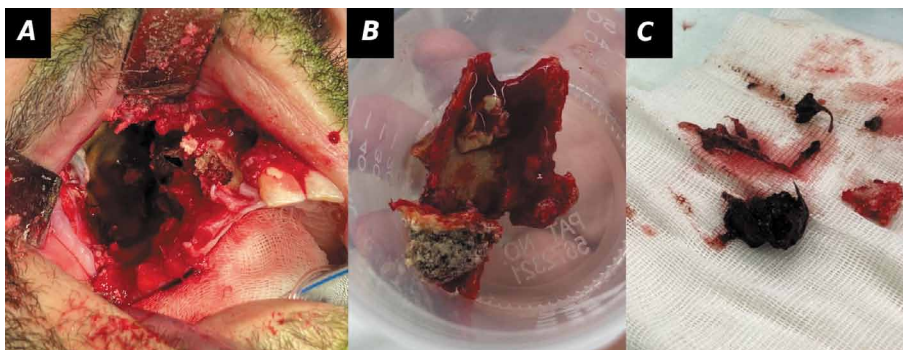


Рисунок 2. Интраоперационное фото.

А — дефект верхней челюсти после секвестрэктомии, В — удаленный секвестр, С — содержимое верхнечелюстной пазухи.

Figure 2. Intraoperative photo.

А — defect of the upper jaw after sequestrectomy, В — remote sequestration, С — contents of the maxillary sinus.



Рисунок 3. Трехмерная реконструкция КТ после оперативного вмешательства. Figure 3. 3D CT after surgery.

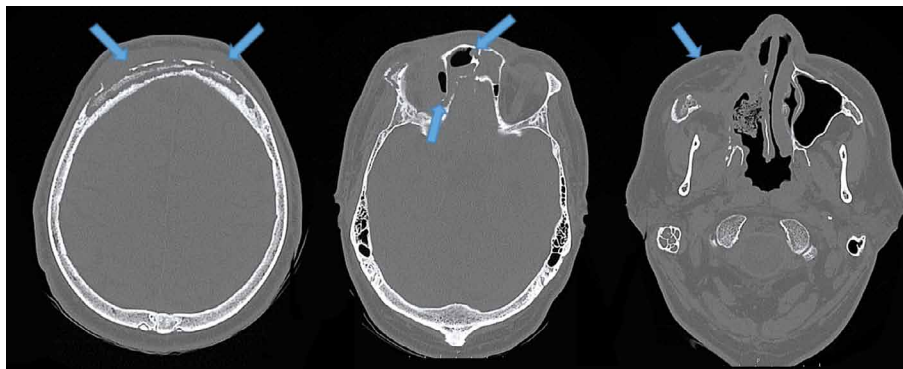


Рисунок 4. КТ головного мозга при повторной госпитализации. А — признаки деструкции лобной кости; В — пузырьки газа с наличием жидкостных скоплений; С — Состояние после секвестрэктомии верхней челюсти справа.

Figure 4. CT of the skull bones on admission to hospital. А — destruction of the frontal bone; В — gas bubbles with the presence of liquid accumulations; С — Condition after sequestrectomy of the upper jaw on the right.

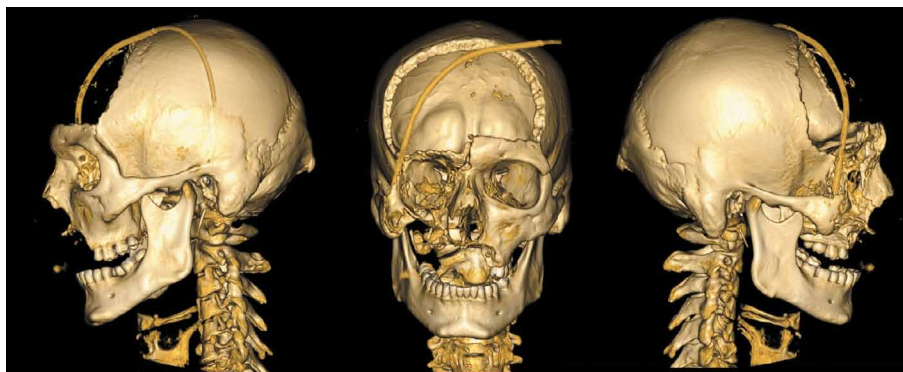


Рисунок 5. Трехмерная реконструкция при КТ после проведенного оперативного вмешательства. Figure 5. 3D CT after surgery.

19.10.21 пациент выписан на амбулаторное лечение, под наблюдение хирурга-стоматолога.

14.01.2022 Появилась головная боль, слабо поддающаяся анальгетической терапии, слабость. Локально: птоз верхнего века. Конфигурация лица изменена за счет отека в области век справа, удаления костей лицевого скелета, кожные покровы в данной области не гиперемизированы. В полости рта отмечается частичная вторичная адентия.

КТ костей черепа при повторной госпитализации: отрицательная динамика в виде уплотнения твердой мозговой оболочки в лобных отделах, больше справа, множественных участков деструкции скуловой кости справа, большого крыла основной кости справа, лобной

кости справа и слева, наружного и внутреннего кортикального слоев до лобно-теменного шва. В мягких тканях послеоперационной области определяются пузырьки газа с наличием жидкостных скоплений. (Рис. 4).

Диагноз: Остеомиелит лобной кости, верхней челюсти. Эпидурит лобной области.

19.01.2022 выполнена резекционная трепанация черепа с удалением остеомиелитически измененных лобной кости, верхней челюсти, правой скуловой кости, удаление зубов 2.1, 2.2, 2.3, 2.4. секвестрэктомия передней стенки верхнечелюстной пазухи, альвеолярного отростка верхней челюсти слева до уровня бугра верхней челюсти. Секвестрэктомия твердого неба, основания правой половины носа.

Посев на микрофлору: *Klebsiella pneumoniae* 10^7 КОЕ/л, Рост патогенных грибов не обнаружен.

Исследование биопсийного материала: костная ткань типичного строения с наличием полнокровной грануляционной ткани, пиогенной мембраны. Имеются фрагменты плотной фиброзной ткани с периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией.

Трехмерная реконструкция при КТ после проведенного оперативного вмешательства (Рис. 5).

Заключение

Представленный нами клинический случай подтверждает возможность развития у пациентов в стадии реконвалесценции COVID-19 остеонекроза с последующим заселением некротических тканей возбудителями инфекций на фоне приема ГКС в высоких дозировках.

В силу обильной васкуляризации костей черепа, отсутствия в венах данной области клапанов, воспалительные процессы распространяются достаточно быстро. При активизации условно-патогенной микрофлоры в верхнечелюстных, лобных пазухах, наличии эндотелиальной дисфункции, вызванной вирусом COVID-19 может возникнуть бактериемия, токсемия. Это в совокупности является прямым путем к тромбофлебиту. При диссеминации инфекционных агентов через глазную вену могут поражаться вены средней мозговой оболочки, а затем кавернозный синус. Непосредственно с лицевой веной также связана угловая вена, а близкая связь венозных сплетений этой области с крыловидным сплетением способствует распространению гнойного процесса на основание черепа через круглое отверстие. Так мы можем объяснить появление у пациентов глазодвигательных и чувствительных нарушений и верхней и средней областях лицевого отдела черепа.

Также нужно помнить, что важным этапом лечения является послеоперационная комплексная реабилитация пациентов с краниофациальными дефектами. После проведенных операций имеют место не только функциональные нарушения, проявляющиеся изменением зрительной оси, диплопией, снижением полей зрения, нарушением носового дыхания

и прикуса. Пациенты сталкиваются со значительным изменением конфигурации лица, что ассоциировано с тяжелыми психическими нарушениями и социальной дезадаптацией.

Современные возможности лучевой диагностики и 3D моделирования, позволяют разрабатывать новые методы и пути реконструктивных операций, обеспечивающих значительное восстановление скелетно-мышечных образований, позволяя проводить полноценную как функциональную, так и эстетическую реабилитацию пациента. Однако проведение пластики дефектов возможно только после абсолютного устранения воспалительных изменений и не ранее чем через год после начала антимикотической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors:

Шагинян Гуа Гарегинович/ Shahinian Guia Gareginovich
<https://orcid.org/0000-0001-6636-4817>.

Карева Светлана Александровна/ Kareva Svetlana Alexandrovna:
<https://orcid.org/0000-0003-4930-3654>

Маркаров Адольф Эдуардович/ Markarov Arnold Eduardovich
<https://orcid.org/0000-0002-0650-5291>

Шаров Андрей Владимирович/ Sharov Andrey Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0003-2748-0078>

Любимов Сергей Николаевич/ Lyubimov Sergey Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-8951-8804>.

Саршор Съявус Валиевич/ Sarshor Syavush Valievich
<https://orcid.org/0000-0003-2028-2685>

Литература/References

1. Бурячковская Л. И., Мелькумянц А. М., Ломакин Н. В., Антонова О. А., Ермишкин В. В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469–476. [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, Antonova OA, Ermiskin VV. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 469–476. (In Russ.)] DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939
2. National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia и др., «Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients», *Cons. Medicum*, т. 23, вып. 6, сс. 469–476, 2021, doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939
3. N. G. Evtugina и др., «Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19», *Ter. Arkh.*, т. 93, вып. 11, Art. вып. 11, ноя. 2021, doi: 10.26442/00403660.2021.11.201185
4. J. Fan и др., «Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019», *Metabolism*, т. 107, с. 154243, июн. 2020, doi: 10.1016/j.metabol.2020.154243
5. J. Paul-Jones Jr., «Intravascular coagulation and osteonecrosis», *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 277, pp. 41–53, 1992.

6. C.J. Glueck, R.A. Freiberg, L. Sieve, and P. Wang, "Enoxaparin prevents progression of Stages I and II osteonecrosis of the hip," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 435, pp. 164–170, 2005.
7. Seamon, J., Keller, T., Saleh, J., & Cui, Q. (2012). The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*, 2012, 601763. <https://doi.org/10.1155/2012/601763>
8. Drescher W, Bünge MH, Weigert K, Bünge C, Hansen ES. Methylprednisolone enhances contraction of porcine femoral head epiphyseal arteries. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004;(423):112–117
9. S. Thompson и др., «IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients», *Lab. Sluzhba*, т. 10, вып. 4, с. 55, 2021, doi: 10.17116/labs20211004155
10. М. Ю. Сергеевна и М. Т. Петровна «Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней», *Казанский Медицинский Журнал*, т. 96, вып. 4, Art. вып. 4, 2015. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal* vol. 96, no. 4, 2015, pp. 659–665. . (In Russ.).] doi: 10.17750/KMJ2015–659
11. М. М. Соловьев, Е. Б. Катинас, С. А. Карпищенко, А. А. Курь, А. А. Зубарева, «Инвазивный микоз? Или инфаркт верхней челюсти?», *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respir.*, т. 27, вып. 4, 2021 [Solovyov M., Katinas E., Karpischenko S., Kurus A., Zubareva A. Invasive mycosis? Or maxillary infarction? *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae* vol. 27, no. 4, 2021, pp. 71–80 (In Russ.)] doi: 10.33848/fofiorl23103825-2021-27-4-71-80
12. Верткин А. Л., Авдеев С. Н., Ройтман Е. В., Сучков И. А., Кузнецова И. В., Замятин М. Н., Стойко Ю. М., Журавлева М. В., Зайратьянц О. В. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина. 2021;24(4):45–51. [Vertkin AL, Avdeev SN, Roitman EV, Suchkov IA, Kuznetsova IV, Zamyatin MN, Stoiko YuM, Zhuravleva MV, Zayratyants OV. Treatment of COVID-19 from the perspective of endotheliopathy correction and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):45–51. (In Russ.)] DOI 10.17116/profmed20212404145
13. Yang, He S et al. "Routine Laboratory Blood Tests Predict SARS-CoV-2 Infection Using Machine Learning." *Clinical chemistry* vol. 66, 11 (2020): 1396–1404. doi:10.1093/clinchem/hvaa200