

УДК 616.718.41-002.4-053.2-085

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS456498>

Научный обзор



Болезнь Легга – Кальве – Пертеса, протекающая с признаками остеоартрита: механизмы возникновения и перспективы консервативной терапии с применением бисфосфонатов

А.Н. Кожевников^{1, 2}, Д.Б. Барсуков¹, А.Р. Губаева¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Асептический некроз головки бедренной кости у детей остается предметом пристального внимания специалистов, несмотря на многолетнюю историю его изучения. Наиболее частая разновидность асептического некроза головки бедренной кости у детей — болезнь Легга – Кальве – Пертеса. Хорошо известно, что очаг некроза в головке бедренной кости формируется вследствие блокирования артериального притока к эпифизу, то есть его инфаркта. У части детей отмечают более агрессивный вариант течения заболевания — с признаками остеоартрита, который приводит к раннему развитию коксартроза. В многочисленных публикациях продемонстрировано успешное применение бисфосфонатов у взрослых пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости.

Цель — путем анализа современной мировой литературы обобщить данные относительно перспективности применения бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса с признаками остеоартрита.

Материалы и методы. Проведен поиск литературы в открытых информационных базах PubMed, Science Direct, Google Scholar с глубиной анализа 20 лет. В качестве поисковых ключевых слов использовали «болезнь Легга – Кальве – Пертеса», «асептический (аваскулярный) некроз головки бедренной кости» и «бисфосфонаты». Обзор дополнен литературными данными о бисфосфонатах, их биологическом действии, эффективности применения у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости, а также результатами собственных наблюдений.

Результаты. Работы по изучению эффективности применения бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса немногочисленны. В настоящее время не известен характер влияния бисфосфонатов на течение и исход заболевания. Несмотря на это, в литературных источниках все чаще упоминаются механизмы хронического воспаления, которые могут напрямую или косвенно влиять на клиническое течение и исход болезни. Ключевой из них — гиперактивность остеокластов в очаге остео некроза головки бедренной кости. Опыт применения бисфосфонатов у взрослых пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости показал положительные результаты в предотвращении прогрессирования деформации головки бедренной кости.

Заключение. Бисфосфонаты — высокоэффективные ингибиторы остеокластов, применяемые при многих тяжелых заболеваниях. Изучение и последующее обобщение результатов использования бисфосфонатов помогут выработать новый алгоритм лечения детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса с признаками остеоартрита.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости; болезнь Легга – Кальве – Пертеса; синовит; остеоартрит; бисфосфонаты.

Как цитировать

Кожевников А.Н., Барсуков Д.Б., Губаева А.Р. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса, протекающая с признаками остеоартрита: механизмы возникновения и перспективы консервативной терапии с применением бисфосфонатов // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 3. С. 405–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS456498>

Рукопись получена: 25.05.2023

Рукопись одобрена: 17.07.2023

Опубликована: 29.09.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS456498>

Review

Legg–Calvé–Perthes disease presenting with osteoarthritis: Mechanisms of the development and prospects of conservative therapy using bisphosphonates

Aleksei N. Kozhevnikov^{1,2}, Dmitrii B. Barsukov¹, Aigul R. Gubaeva¹¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Aseptic necrosis of the femoral head in children remains a subject of great interest among specialists, despite its long history of study. The Legg–Calvé–Perthes disease is the most common form of aseptic necrosis of the femoral head in children. The necrotic lesion in the femoral head results from the blockage of the arterial blood supply to the epiphysis, leading to its infarction. Some children experience a more aggressive disease course, with signs of osteoarthritis, which can result in the early development of coxarthrosis. Numerous publications have demonstrated the successful use of bisphosphonates in adult patients with aseptic necrosis of the femoral head.

AIM: To generalize data on the use of bisphosphonates in children with the Legg–Calvé–Perthes disease presenting with signs of osteoarthritis through the analysis of contemporary global literature.

MATERIALS AND METHODS: A literature search was conducted in the open databases of PubMed, Science Direct, and Google Scholar, and the analysis depth spanned 20 years. The search terms used included “Legg–Calvé–Perthes disease,” “aseptic (avascular) necrosis of the femoral head,” and “bisphosphonates.” The review encompassed the literature on bisphosphonates, their biological action, effectiveness of their use in patients with aseptic necrosis of the femoral head, and results of our research.

RESULTS: Studies on the efficacy of bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease are limited. Currently, the effect of bisphosphonates on disease course and outcome is unknown. Despite this, mechanisms of chronic inflammation are increasingly mentioned in the literature, which may directly or indirectly influence the clinical course and outcome of the disease. The key is the hyperactivity of osteoclasts in osteonecrosis. The experience of using bisphosphonates in adult patients with aseptic necrosis of the femoral head had positive results in preventing the progression of the deformity of femoral head deformity.

CONCLUSIONS: Bisphosphonates are specific inhibitors of osteoclast activity, which has been used in many diseases. The results and inferences of using bisphosphonates in children with Legg–Calvé–Perthes disease will lead to the formulation of a new treatment algorithm.

Keywords: avascular necrosis of the femoral head; Legg–Calve–Perthes disease; synovitis; osteoarthritis; bisphosphonates.

To cite this article

Kozhevnikov AN, Barsukov DB, Gubaeva AR. Legg–Calvé–Perthes disease presenting with osteoarthritis: Mechanisms of the development and prospects of conservative therapy using bisphosphonates. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(3):405–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS456498>

Received: 25.05.2023

Accepted: 17.07.2023

Published: 29.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) известен с давних времен. Заболеваемость АНГБК составляет 0,4–29 на 100 000 детей различных этнических групп. АНГБК протекает постадийно, поражение в большинстве случаев одностороннее (85–90 %). Болезнь Легга – Кальве – Пертеса (БЛКП) — наиболее частая разновидность АНГБК у детей [1]. Механизм формирования очага некроза при БЛКП носит аваскулярный характер — происходит инфаркт эпифиза. Факторы, вызывающие это состояние, до конца не изучены [2]. На начальной фазе развития некроза головки бедренной кости, как правило, наблюдается транзиторная воспалительная реакция сустава, нередко напоминающая течение артрита [3]. В стадии импрессионного перелома появляются типичные рентгенологические признаки, в частности, линия субхондрального перелома в эпифизе, позволяющие идентифицировать заболевание. В ходе деструктивного распада эпифиза на фрагменты начинается процесс новообразования костной ткани. Исход заболевания более благоприятен при своевременном полноценном лечении [4]. Однако до четверти детей, несмотря на правильность терапии, подвержены более агрессивному варианту течения заболевания — с признаками остеоартрита. Факторы, способствующие развитию остеоартрита при БЛКП, к настоящему времени не до конца определены. В ряде исследований отмечено, что такое течение заболевания характеризуется увеличением площади и более длительным персистированием очага некроза, сопровождается агрессивной формой хронического синовита, что приводит к выраженной деформации головки бедренной кости и раннему развитию коксартроза [5]. Традиционная патогенетическая консервативная терапия БЛКП оказалась малоэффективной. Однако, по литературным данным, у взрослых пациентов с АНГБК консервативное лечение при помощи бисфосфонатов приводило к значительному уменьшению проявлений заболевания. Данный факт делает весьма перспективным назначение бисфосфонатов детям с БЛКП с признаками остеоартрита [6, 7].

Цель — путем анализа современной мировой литературы обобщить данные относительно перспективности применения бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса с признаками остеоартрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск статей в базах данных PubMed, Science Direct, Google Scholar, опубликованных в период 2003 по 2023 г., используя следующие ключевые слова: «болезнь Легга – Кальве – Пертеса», «асептический (аваскулярный) некроз головки бедренной кости» и «бисфосфонаты». Нами рассмотрены любые публикации независимо от языка, на котором они опубликованы. Статья дополнена литературными материалами по изучению

механизмов патогенеза и реализации остеоартрита у пациентов с АНГБК. На основании данных литературы и результатов собственных исследований представлены сведения о бисфосфонатах, их биологическом действии, эффективности у пациентов с АНГБК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поиске в базе данных выявлены 370 публикаций, из которых большинство было посвящено экспериментальным моделям использования бисфосфонатов на животных или метаанализу. В связи с этим поиск был дополнен возрастной характеристикой — 0–18 лет, после чего осталось только 27 статей. Среди отобранных публикаций 4 содержали описание клинических случаев, 4 — метаанализ или тематический литературный обзор, 4 касались вопросов патофизиологии или системного эффекта бисфосфонатов у детей, 2 — терапии остеонекроза головки бедренной кости на фоне гемобластоза, 4 содержали материалы использования бисфосфонатов у детей с посттравматическим аваскулярным некрозом, 2 — информацию о технеция-99m-метилендифосфоната (99mTc-MDP) в диагностике аваскулярного некроза, 5 статей отвечали теме запроса относительно применения бисфосфонатов при идиопатическом аваскулярном некрозе, 2 статьи имели отношение к терапии бисфосфонатами детей с системной красной волчанкой и серповидноклеточной анемией. За первое десятилетие (2003–2013) не нашлось рандомизированных клинических испытаний, относящихся к вопросу об эффективности бисфосфонатов у детей, их влиянию на рентгеноанатомическую картину. За второе десятилетие (2013–2023) рандомизированных клинических испытаний было представлено только 5. Однако анализ публикаций показал, что 4 статьи описывали пациентов старше 18 лет и касались детского населения только косвенно. Таким образом, выявлено лишь одно полноценное исследование, посвященное изучению эффективности золидроновой кислоты у детей с БЛКП [49].

Идиопатический асептический некроз головки бедренной кости

АНГБК известен с давних времен и, казалось бы, изучен досконально. Однако ряд механизмов все еще не уточнен, среди которых — причина формирования очага аваскулярного некроза. Несмотря на невоспалительный характер болезни, все чаще в литературных источниках обсуждаются некоторые механизмы хронического воспаления, которые могут напрямую или косвенно влиять на течение и исход заболевания. Данный факт несколько видоизменяет классические представления об асептическом некрозе [9]. В настоящее время АНГБК принято считать заболеванием мультифакторной природы, воспалительный процесс при котором можно расценивать

как один из факторов агрессии [10]. АНГБК встречается у детей с ревматическими заболеваниями, врожденными заболеваниями крови (гемофилия, тромбофилия, серповидноклеточная анемия, α -талассемии), гемобластомами, гипергомоцистеинемией и реже с другой патологией.

В основе структурных изменений при идиопатическом АНГБК лежат сосудистые нарушения, которые напрямую связаны с воспалительными процессами эндотелия сосудистой стенки, изменениями формы эритроцитов или реологии крови в сторону повышения вязкости, процессами окклюзии или облитерации мелких сосудов. В некоторых случаях АНГБК может носить иммуноопосредованный характер или вовсе быть обусловлен молекулярно-генетическими причинами [11]. В ходе изучения АНГБК у детей с ревматическими болезнями, при которых изменяется вектор системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции или наблюдается васкулит, выяснилось, что распространенность заболевания невысокая [12]. Аvascularный некроз у детей с ревматологической патологией наиболее часто встречался в группе пациентов с системной красной волчанкой (в диапазоне 5,4–8,4 %, до 15 % случаев — по данным некоторых исследований), реже — ювенильным артритом и дерматомиозитом [13]. При этом гормонозависимая теория происхождения АНГБК не всегда находила подтверждение. При объяснении причины развития инфаркта эпифиза головки бедренной кости специалисты чаще всего склонялись к концепциям хронического воспаления, гиперкоагуляции и васкулопатии [14]. Например, из всех форм ювенильного артрита именно на долю системного варианта (наиболее тяжелая форма заболевания) приходилось наибольшее число случаев аваскулярного некроза, при этом сроки формирования деформации совпадали с пиком высокой лабораторной и клинической активности заболевания. Для суставных форм ювенильного артрита случаи аваскулярного некроза в периоде детства были довольно редки.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма — начальная стадия асептического некроза головки бедренной кости (из архива автора). На магнитно-резонансной томограмме определяется остеонекроз головки бедренной кости справа, массивный трабекулярный отек, а также выраженные явления синовита с перерастяжением капсулы сустава

В литературе приведено немного клинических примеров появления аваскулярного некроза в зрелом возрасте у больных с некоторыми вариантами ревматоидного артрита, при которых начало заболевания приходилось на период детства [15]. Среди дефицитных состояний внимание большинства исследователей, как правило, обращено на витамин D и его метаболиты. Так, в части работ выявлена взаимосвязь глубокого дефицита витамина D (менее 15 нг/мл) с риском развития аваскулярного некроза у детей [16, 17]. С позиции воспаления, вероятно, это связано со способностью активного метаболита витамина D (холекальциферол) вплестаться в систему врожденного иммунитета, регулируя синтез и клеточную секрецию основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа и альфа-интерферона) [18]. В некоторых источниках предполагается участие молекулярно-генетических механизмов в патогенезе АНГБК. Обнаружено несколько генов-кандидатов, однонуклеотидные полиморфизмы которых, по мнению ученых, могут играть роль в костном метаболизме и потенцировать риски развития АНГБК. Среди них гены *Klotho* (*KL*), *BMP6*, *ANXA2* [19]. За последние несколько лет установлена взаимосвязь гетерозиготной мутации в гене *COL2A1* с АНГБК. В описанных случаях течение аваскулярного некроза у данной категории пациентов имеет семейную агрегацию, отличается двусторонним поражением, в том числе с дебютом в детском возрасте. Однако данную форму АНГБК многие исследователи относят больше к коллагенопатии 2-го типа с развитием остеонекроза [20]. При БЛКП у детей, по данным многочисленных молекулярно-генетических исследований, не выявлены гены-кандидаты, повышающие риск заболевания [21].

Асептический некроз головки бедренной кости и остеоартрит

В настоящее время об остеоартрите у детей в структуре асептического некроза головки бедренной кости сформированы весьма неоднозначные представления. Механизмы формирования хронического воспаления на фоне аваскулярного некроза досконально не установлены. Существует ряд теорий, среди которых неконтролируемая гиперактивность остеокластов, синдром преувеличенного воспалительного ответа с гиперэкспрессией основных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа) или модель антифосфолипидного синдрома в наибольшей степени соответствуют представлениям о течении хронического воспаления [22, 23]. На ранних стадиях болезни у детей с асептическим некрозом головки бедренной кости повышен уровень основных провоспалительных цитокинов в синовиальной среде [24]. За долгие годы изучения заболевания была достоверно подтверждена роль гиперактивности остеокластов в формировании очага остеонекроза (рис. 1). Исследования последних лет, проведенные методом

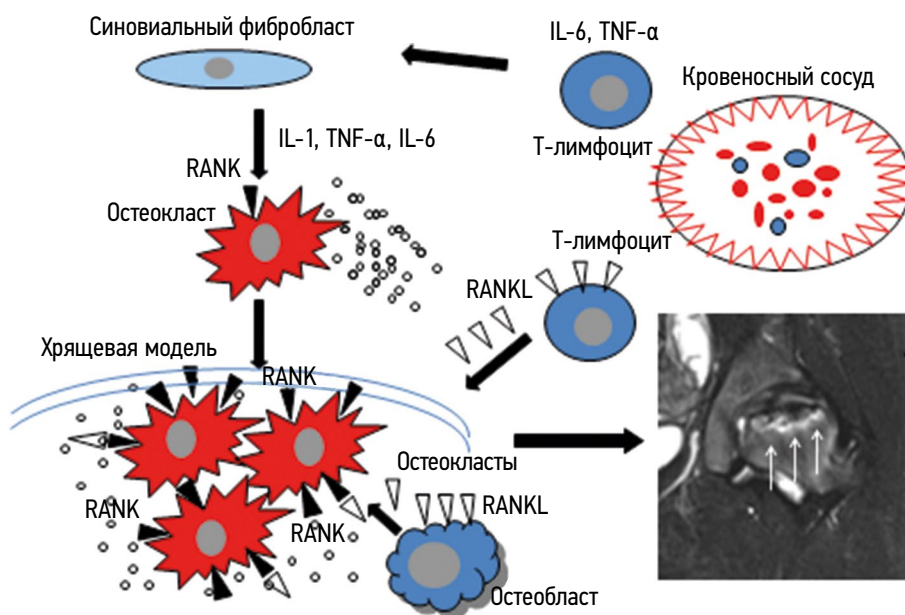


Рис. 2. Схема активации остеокластов в очаге остеонекроза (из архива автора). Объяснение см. в тексте. RANK — клеточный рецептор-активатор; RANKL — лиганд рецептора; IL-6 — интерлейкин-6; IL-1 — интерлейкин-1, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа

иммунохроматографического анализа, продемонстрировали гиперэкспрессию рецептора — активатора ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK) в зоне асептического некроза костной ткани на ранних стадиях заболевания [25]. RANK — трансмембранный белок I типа, относящийся к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF). Лиганд данного белка — трансмембранный белок II типа RANKL, который экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток, стромальных клеток костного мозга и остеобластов [26]. При связывании рецептора RANK с его лигандом RANKL на поверхности клетки запускается остеокластогенез из клеток-предшественников или активируются зрелые остеокласты (рис. 2) [27]. Природным антагонистом RANKL является белок остеопротегерин (OPG), так называемый рецептор-ловушка, растворимый гомолог RANK, блокирующий взаимодействие его с RANKL. Гиперэкспрессия белка OPG обнаружена на поздних стадиях асептического некроза в зонах активного костного склероза [28]. Большинство исследователей отмечали наличие сопутствующего синовита на ранних стадиях заболевания на фоне очага некроза, в то время как на поздних стадиях болезни синовит не наблюдался. Полученные данные позволяют предположить, что остеоартрит на фоне асептического некроза (БЛКП) может быть связан с гиперактивностью остеокластов. Однако отсутствие повсеместной встречаемости синовита у детей с очагом некроза указывает на скрытые молекулярно-генетические механизмы, участвующие в реализации хронического воспаления, одним из которых вполне может быть феномен преувеличенного иммунного ответа [29].

В настоящее время терапия остеоартрита на фоне БЛКП представляет нерешенную проблему детской ревмо-

ортопедии. Большинство детских ревматологов воспалительный процесс на фоне асептического некроза трактуют как синовит вторичного характера, отсутствие факторов аутоиммунной агрессии при котором исключает возможность применения противоревматических препаратов [30]. Более того, собственно синовит в сочетании с асептическим некрозом, несмотря на, казалось бы, хронический характер течения, не укладывается ни в один из критериев ревматического заболевания. Это предопределяет невозможность использования иммуноподавляющей терапии у данной категории больных. При этом воспалительный процесс в суставе, персистирующий на протяжении не менее 6 нед. у ребенка с аваскулярным некрозом, не может не быть связан с течением заболевания. Данный формат воспаления, исходящего из очага некроза, приводящего



Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма — вторая стадия остеохондропатии головки бедренной кости слева с признаками остеоартрита (из архива автора). На магнитно-резонансной томограмме в режимах T2 STIR определяются обширная зона деструкции головки бедренной кости, признаки трабекулярного отека и явления хронического синовита

к возникновению и прогрессированию деформации головки бедренной кости и влияющего на хрящевую модель, следует трактовать как остеоартрит [31]. Несомненно, требуется подавление этого воспалительного процесса (рис. 3). Терапии нестероидными противовоспалительными средствами зачастую недостаточно, и она не способствует стиханию воспалительных изменений. Именно поэтому необходимо усилить противовоспалительную терапию, то есть применить иммуноподавляющие лекарственные средства. Однако использование алгоритмов и схем иммуноподавляющей терапии с включением противоревматических болезнью-модифицирующих препаратов не входит в сферу ответственности врача-ортопеда. Кроме того, врач-ортопед не обладает необходимыми навыками в оценке эффективности и безопасности иммуноподавляющей терапии у детей. Это наглядно демонстрирует нерешенность проблемы терапии хронического синовита у детей с БЛКП и диктует необходимость привлечения врача-ревматолога. Вместе с тем, несмотря на мультифакторность заболевания, ряд патогенетических механизмов все-таки имеют четко описанные грани. В многочисленных исследованиях показана ведущая роль неконтролируемой активации остеокластов в формировании АНГБК, которая в свою очередь сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и развитием хронического синовита [32]. Подобная реакция синовиальной оболочки небезопасна и, вероятно, может быть связана со скрытыми механизмами аутоагрессии, поэтому селективной моделью терапии хронического синовита у детей с БЛКП может стать не прямое иммуноподавляющее воздействие на воспаление, а опосредованное — путем блокирования гиперактивности остеокластов [33].

Бисфосфонаты и их применение у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости

Хорошо известно, что в детской ревматологии бисфосфонаты используют давно. Бисфосфонаты с успехом применяют у детей не только при несовершенном остеогенезе и системном идиопатическом остеопорозе. Данный род терапии прямо показан при ряде ревматологических заболеваний, таких как небактериальный остеомиелит, ювенильный дерматомиозит, анкилозирующий спондилоартрит, [34]. Бисфосфонаты у детей с ревматическими заболеваниями способны не только деактивировать остеокласты, но и напрямую влиять на клеточные звенья иммунитета, в том числе на синовит, ингибируя гиперактивность клеток воспаления [35]. Однако иммуноподавляющее и противовоспалительное действие бисфосфонатов в течение многих лет практически не изучали. Бисфосфонаты представляют собой неорганические аналоги пирофосфата с разными механизмами действия. Их физико-химические свойства объясняются высоким сродством к кристаллам апатита, ингибирующим образование

и замедляющим растворение кристаллов фосфата кальция. Бисфосфонаты можно классифицировать по наличию или отсутствию атома азота в цепи R2: амино- (алендронат натрия, памидронат, ризендронат, ибандронат, золендронат) и неаминобисфосфонаты (клодронат, тилудронат, этидронат). Остеокласты — основная мишень бисфосфонатов, но исследования показывают, что и моноциты, макрофаги, лимфоциты, а также синовиоциты могут подвергаться их влиянию [36]. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к ионам кальция и поэтому хорошо проникают в костную ткань, где концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции.

Молекулярный механизм действия бисфосфонатов на остеокласты связан со способностью ингибировать ключевые ферменты мевалонатного пути синтеза холестерина и изопреноидных липидов (фарнезил- и геранилгеранилдифосфат синтазы), которые необходимы для пренилирования сигнальных G-белков, регулирующих клеточные процессы жизнедеятельности. Блокирование данных ферментов в клетках инициирует процесс клеточного апоптоза. Аминобисфосфонаты существенно превосходят по антирезорбтивной активности препараты, не содержащие аминогруппу [37]. Влияние бисфосфонатов на моноциты и макрофаги неоднородное. Мгновенный эффект бисфосфонатов связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов макрофагами и моноцитами в течение первых 3 дней после введения препарата. При пролонгированной терапии бисфосфонатами противовоспалительный эффект достигается путем угнетения субтипа гамма/дельта T-клеток ($\gamma\delta$ T-cells), играющих важную роль в адаптивном иммунитете ребенка и запуске иммунного ответа в тканях организма у взрослого человека, то есть достигается мягкий иммуносупрессивный эффект [38].

Использование бисфосфонатов для предотвращения прогрессирования деформации головки бедренной кости и уменьшения симптомов остеонекроза — относительно новое направление. Промежуточные исследования показывают, что у взрослых с остеонекрозом головки бедренной кости бисфосфонаты могут уменьшать боль, улучшать функции тазобедренного сустава, предотвращать дальнейшее прогрессирование деформации головки бедренной кости и способствовать отсрочке эндопротезирования сустава [39]. Данный эффект был продемонстрирован как на моделях животных, так и в клинических исследованиях у взрослых [40, 41]. Согласно метаанализу, проведенному группой ученых во главе с доктором Donghai Li в 2018 г., многочисленные исследования доказывают эффективность применения бисфосфонатов при лечении АНГБК, но некоторые специалисты несколько критически относятся к полученным данным. Кроме того, эффективность предотвращения деформации головки бедренной кости у бисфосфонатов может различаться [42]. В клинических исследованиях команда во главе с доктором Young-Kyun Lee (Южная Корея) в 2015 г. для лечения

пациентов с АНГБК на ранних стадиях со средним и большим объемом очага некроза использовала золедронат. Было установлено, что золедроновая кислота не предотвращает коллапса головки бедренной кости и не способна снизить потребность в тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. Кроме того, доктор Meng Fan и соавт. (Китай) в 2012 г. в экспериментальных исследованиях наглядно продемонстрировали, что золедроновая кислота может ингибировать неоваскуляризацию в очаге остеонекроза, что негативно сказывается на восстановлении костной ткани [43]. Относительно ибандроновой кислоты данные более оптимистичные. При сравнении в ходе испытаний ибандроновая кислота приводила к лучшему поддержанию объема кости после индукции ишемического остеонекроза. Кроме того, в клинической практике ибандронат натрия способствует увеличению содержания минералов в трабекулярной части кости, тем самым значительно улучшает наномеханические свойства анатомической структуры. Авторы публикации пришли к выводу, что ибандроновая кислота лучше подходит для взрослых пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости [44].

Применение бисфосфонатов у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса

Исследования по изучению эффективности применения бисфосфонатов у детей с АНГБК немногочисленны. Клинические данные, подтверждающие использование

бисфосфонатов при ювенильных формах остеонекроза, ограничены и заслуживают критической оценки [45]. Поиск в базах данных продемонстрировал отсутствие информации об эффективности бисфосфонатов у детей с АНГБК, в том числе при БЛКП. Мы изучили предлагаемые решения по оптимизации терапии остеоартрита у детей с БЛКП. Анализ серии пациентов, проходивших лечение в НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, показал, что при БЛКП с признаками выраженного воспалительного процесса на ранних стадиях заболевания нередко увеличивался объем очага некроза и развивался экстрозионный подвывих в пораженном суставе. Кроме того, синовит не позволял проводить своевременное консервативное и хирургическое лечение. Без должного лечения такой вариант течения заболевания неминуемо заканчивался формированием грубой деформации суставных компонентов (рис. 4). Аналогичные заключения по негативному влиянию хронического синовита на течение заболевания были сделаны и в англоязычных исследованиях [46]. В настоящее время в лечении детей с БЛКП традиционно используют ранее разработанные схемы в виде консервативных мероприятий с применением отводящих ортезов и гипсовых повязок, а также хирургических вмешательств — тройной остеотомии таза, остеотомии таза по Salter, варизирующей остеотомии бедра. В основе перечисленных методов лечения, входящих в концепцию containment therapy, лежит полное «погружение» головки бедренной кости

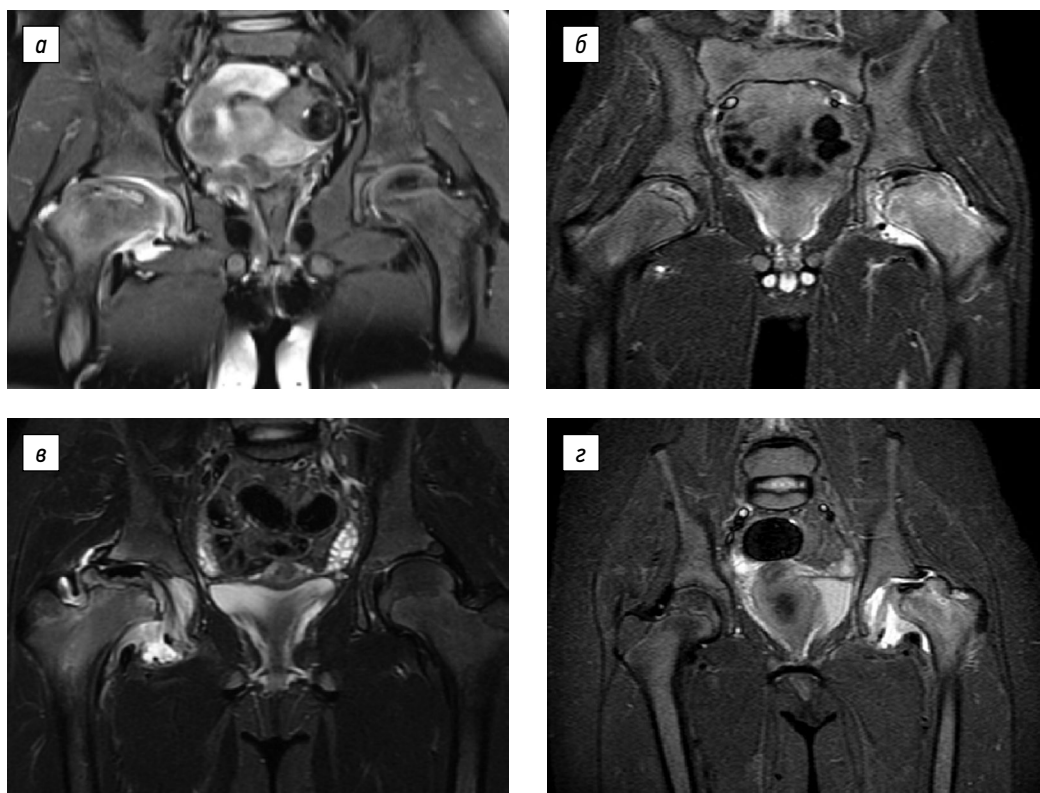


Рис. 4. Серия магнитно-резонансных томограмм у детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса с признаками остеоартрита: а, б — без подвывиха в пораженном суставе; в, г — с подвывихом головки бедренной кости (из архива автора)

в вертлужную впадину, необходимое для профилактики прогрессирования деформации головки и улучшения ее формы, а также восстановления конгруэнтности суставных поверхностей. Однако данный вариант лечения не может положительно повлиять на гиперактивность остеокластов в очаге некроза, в том числе и на течение остеоартрита [47, 48]. Именно поэтому многочисленные исследования были направлены на поиск лекарственной модели терапии, которая способствовала бы уменьшению воспаления и активности остеокластов, предотвращению прогрессирования деформации головки и восстановлению ее сферичности [49].

На основании изученных материалов мы предложили новую концепцию консервативной патогенетической терапии у детей с БЛКП с признаками остеоартрита. Модель терапии была позаимствована у взрослых пациентов и заключается в краткосрочном применении бисфосфонатов [50]. Протокол лечения представляет собой серию инфузий ибандроната натрия детям с БЛКП с признаками остеоартрита на стадиях импрессионного перелома и фрагментации. Доза, продолжительность и мониторинг безопасности применения бисфосфонатов соответствуют клиническим рекомендациям Европейского сообщества ревматологов по лечению небактериального остеомиелита у детей (CARRA, 2017, 2019) [51]. Согласно международным регистрам эффективность данной схемы терапии бисфосфонатами у детей достигает 75 % [52]. Таким образом, добавление в состав консервативной терапии курса бисфосфонатов у детей с БЛКП с признаками остеоартрита весьма перспективно. Не исключено, что в скором будущем это позволит решить проблему терапии воспаления у детей с АНГБК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rodríguez-Olivas A.O., Hernández-Zamora E., Reyes-Maldonado E. Legg-Calvé-Perthes disease overview // Orphanet. J. Rare. Dis. 2022. Vol. 17. No. 1. P. 125. DOI: 10.1186/s13023-022-02275-z
- Кожевников О.В., Лысыков В.А., Иванов А.В. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса: этиология, патогенез, диагностика и лечение // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017. Т. 24. № 1. С. 77–87. DOI: 10.17816/vto201724177-87
- Shah H. Perthes disease: evaluation and management // Orthop. Clin. North Am. 2014. Vol. 45. No. 1. P. 87–97. DOI: 10.1016/j.oct.2013.08.005
- Leo D.G., Jones H., Murphy R., et al. The outcomes of Perthes' disease // Bone Joint J. 2020. Vol. 102-B. No. 5. P. 611–617. DOI: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2020-0072
- Kim H.K. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calve-Perthes disease // J. Bone Joint Surg. Am. 2012. Vol. 94. No. 7. P. 659–669. DOI: 10.2106/JBJS.J.01834
- Martí-Carvajal A.J., Solà I., Agreda-Pérez L.H. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 12. No. 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub7
- Liu N., Zheng C., Wang Q., et al. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head (Review) // Exp. Ther. Med. 2022. Vol. 23. No. 5. P. 321. DOI: 10.3892/etm.2022.11250
- Kumar V., Ali S., Verma V., et al. Do bisphosphonates alter the clinico-radiological profile of children with Perthes disease? A systematic review and meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021. Vol. 25. No. 15. P. 4875–4894. DOI: 10.26355/eurrev_202108_26445
- Крутикова Н.Ю., Виноградова А.Г. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № 5. С. 548–552. DOI: 10.15690/VSP.V14I5.1437
- Pavone V., Chisari E., Vescio A., et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: a systematic review // World J. Orthop. 2019. Vol. 10. No. 3. P. 145–165. DOI: 10.5312/wjo.v10.i3.145
- Gurion R., Tangpricha V., Yow E., et al. Atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus investigators. avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature // Pediatr. Rheumatol. Online J. 2015. Vol. 13. P. 13. DOI: 10.1186/s12969-015-0008-x
- Kim H.K. Legg-Calve-Perthes disease: etiology, pathogenesis, and biology // J. Pediatr. Orthop. 2011. Vol. 31. No. 2. P. S141–S146. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318223b4bd
- Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., и др. Системная красная волчанка: клинические рекоменда-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время количество детей с БЛКП не уменьшается, также не уменьшается число детей с агрессивной формой заболевания, включающей остеоартрит. Работы по изучению эффективности бисфосфонатов у детей с БЛКП немногочисленны, не известен характер влияния бисфосфонатов на течение и исход заболевания. Данная проблема малоизучена. Изучение и последующее обобщение результатов исследования поможет выработать новый алгоритм лечения детей с БЛКП с признаками остеоартрита. В будущем, возможно, это позволит отсрочить, а в ряде случаев и предотвратить эндопротезирование тазобедренного сустава.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Этическая экспертиза. Протокол обследования и лечения детей одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 28.10.2009).

Вклад авторов. А.Н. Кожевников — концепция и дизайн исследования, написание текста; Д.Б. Барсуков — сбор и обработка материала, этапное редактирование текста; А.Р. Губаева — анализ полученных данных, этапное редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

- ции. Часть 1 // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17. № 1. С. 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853
14. Sayarlioglu M., Yuzbasioglu N., Inanc M., et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. No. 1. P. 177–182. DOI: 10.1007/s00296-010-1597-9
15. Benaziez F., Remilaoui A., Bahaz N., et al. Juvenile idiopathic arthritis and corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head // *Br. J. Rheumatol.* 2022. Vol. 61. No. 2. P. 4. DOI: 10.1093/rheumatology/keac496.004
16. Perry D.C., Bruce C.E., Pope D., et al. Legg-Calvé-Perthes disease in the UK: geographic and temporal trends in incidence reflecting differences in degree of deprivation in childhood // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. No. 5. P. 1673–1679. DOI: 10.1002/art.34316
17. Al-Naser S., Judd J., Clarke N.M.P. The effects of vitamin D deficiency on the natural progression of Perthes' disease // *Bone Joint (BJJ).* 2014. Vol. 96-B. No. 1. P. 7. DOI: 10.1302/1358-992X.96BSUPP_1.BSCOS2013-007
18. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and immunity in infants and children // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. No. 5. P. 1233. DOI: 10.3390/nu12051233
19. Leandro M.P., Almeida N.D., Hocevar L.S., et al. Polymorphisms and avascular necrosis in patients with sickle cell disease – a systematic review // *Rev. Paul. Pediatr.* 2022. Vol. 40. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/20210131N
20. Zhang Z., Zhu K., Dai H., et al. A novel mutation of COL2A1 in a large Chinese family with avascular necrosis of the femoral head // *BMC Med. Genomics.* 2021. Vol. 14. No. 1. P. 147. DOI: 10.1186/s12920-021-00995-y
21. Basit S., Khoshhal K.I. Clinical and genetic characteristics of Legg-Calvé-Perthes disease // *J. Musculoskelet. Surg. Res.* 2022. Vol. 6. No. 1. P. 1–8. DOI: 10.25259/JMSR_123_2021
22. Ren Y., Deng Z., Gokani V., et al. Anti-interleukin-6 therapy decreases hip synovitis and bone resorption and increases bone formation following ischemic osteonecrosis of the femoral head // *J. Bone Miner. Res.* 2021. Vol. 36. No. 2. P. 357–368. DOI: 10.1002/jbmr.4191
23. Campos L.M., Kiss M.H., D'Amico E.A., et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2003. Vol. 12. No. 11. P. 820–826. DOI: 10.1191/0961203303lu471oa
24. Kamiya N., Yamaguchi R., Adapala N.S., et al. Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid // *J. Bone Miner. Res.* 2015. Vol. 30. No. 6. P. 1009–1013. DOI: 10.1002/jbmr.2435
25. Wang C., Meng H., Wang Y., et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse // *Int. J. Biol. Sci.* 2018. Vol. 14. No. 2. P. 156–164. DOI: 10.7150/ijbs.18334
26. Li Y., Wang Y., Guo Y., et al. OPG and RANKL polymorphisms are associated with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head in the north area of China population in men // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. No. 25. DOI: 10.1097/MD.0000000000003981
27. Gori F., Hofbauer L.C., Dunstan C.R., et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. No. 12. P. 4768–4776. DOI: 10.1210/endo.141.12.7840
28. Kim H.K., Morgan-Bagley S., Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. No. 12. P. 1946–1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905
29. Шабалдин Н.А., Головкин С.И., Шабалдин А.В. Клинико-иммунологические особенности транзитного синовита тазобедренного сустава и болезни Легга – Кальве – Пертеса у детей раннего и школьного возраста // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2016. Т. 64. № 1. С. 21–26.
30. Nelitz M., Lippacher S., Krauspe R., et al. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009. Vol. 106. No. 31–32. P. 517–523. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0517
31. Divi S.N., Bielski R.J. Legg-Calvé-Perthes disease // *Pediatr. Ann.* 2016. Vol. 45. No. 4. P. 144–149. DOI: 10.3928/00904481-20160310-03
32. Kim H.K., Herring J.A. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease // *Orthop. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 42. No. 3. P. 285–295. DOI: 10.1016/j.joc.2011.04.007
33. Ibrahim T., Little D.G. The pathogenesis and treatment of Legg-Calvé-Perthes disease // *JBJS Rev.* 2016. Vol. 4. No. 7. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.15.00063
34. Лисицин А., Алексеева Е., Пинелис В., и др. Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом // *Вопросы современной педиатрии.* 2010. Т. 9. № 1. С. 116–121.
35. Fernández-Martín S., López-Peña M., Muñoz F., et al. Bisphosphonates as disease-modifying drugs in osteoarthritis preclinical studies: a systematic review from 2000 to 2020 // *Arthritis. Res. Ther.* 2021. Vol. 23. No. 1. P. 60. DOI: 10.1186/s13075-021-02446-6
36. Хоменко А.И., Лобко С.С. Бисфосфонаты в клинике лечения остеопороза // *Медицинские новости.* 2014. Т. 7. С. 27–31.
37. Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., и др. Генетические полиморфизмы фарнезил-дифосфат синтазы (FDPS) и геранилгеранил-дифосфат синтазы (GGSP1) и эффективность терапии бисфосфонатами у российских женщин с постменопаузальным остеопорозом: пилотное исследование // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 1. С. 49–52. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-49-52
38. Якушевская О.В., Юренева С.В. Патогенетические основы развития острой фазы ответа на внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов // *Остеопороз и остеопатии.* 2014. Т. 17. № 1. С. 30–32. DOI: 10.14341/osteo2014130-32
39. D Orth S.A., Vijayvargiya M. A paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: a 20-year study // *JB JS Open Access.* 2021. Vol. 6. No. 4. DOI: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
40. Hsu S.L., Wang C.J., Lee M.S., et al. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2010. Vol. 130. No. 1. P. 23–29. DOI: 10.1007/s00402-009-0918-5
41. Nishii T., Sugano N., Miki H., et al. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 443. P. 273–279. DOI: 10.1097/01.blo.0000194078.32776.31
42. Li D., Yang Z., Wei Z., et al. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. No. 1. P. 1450. DOI: 10.1038/s41598-018-19884-z
43. Fan M., Jiang W.X., Wang A.Y., et al. Effect and mechanism of zoledronate on prevention of collapse in osteonecrosis of the femoral head // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2012. Vol. 34. No. 4. P. 330–336. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.04.004
44. Aruwajoye O.O., Aswath P.B., Kim H.K.W. Material properties of bone in the femoral head treated with ibandronate and BMP-2 fol-

lowing ischemic osteonecrosis. // *J. Orthop. Res.* 2017. Vol. 35. No. 7. P. 1453–1460. DOI: 10.1002/jor.23402

45. Little D.G., Kim H.K. Potential for bisphosphonate treatment in Legg-Calvé-Perthes disease // *J. Pediatr. Orthop.* 2011. Vol. 31. No. 2. P. S182–S188. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318223b541

46. Rabquer B.J., Tan G.J., Shaheen P.J., et al. Synovial inflammation in patients with osteonecrosis of the femoral head // *Clin. Transl. Sci.* 2009. Vol. 2. No. 4. P. 273–278. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00133.x

47. Барсуков Д.Б., Камоско М.М. Остеотомии таза в комплексном лечении детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2014. Т. 2. № 2. С. 29–37. DOI: 10.17816/PTORS2229-37

48. Tukhtiyeva N., Dossanov B., Sakalouski A., et al. Methods of treatment of Legg-Calvé-Perthes disease (review) // *Georgian Med. News.* 2021. Vol. 313. P. 127–134.

49. Jamil K., Zacharin M., Foster B., et al. Protocol for a randomised control trial of bisphosphonate (zoledronic acid) treatment in childhood femoral head avascular necrosis due to Perthes disease // *BMJ Paediatr. Open.* 2017. Vol. 1. No. 1. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000084

50. Huang Z.Q., Fu F.Y., Li W.L., et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in mainland china: a cross-sectional study // *Orthop. Surg.* 2020. Vol. 12. No. 6. P. 1776–1783. DOI: 10.1111/os.12810

51. Kraus R., Laxer R.M. Characteristics, treatment options, and outcomes of chronic non-bacterial osteomyelitis in children // *Curr. Treat. Options in Rheum.* 2020. Vol. 6. P. 205–222. DOI: 10.1007/s40674-020-00149-8

52. Hospach T., Langendoerfer M., von Kalle T., et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate // *Eur. J. Pediatr.* 2010. Vol. 169. No. 9. P. 1105–1111. DOI: 10.1007/s00431-010-1188-5

REFERENCES

1. Rodríguez-Olivas AO, Hernández-Zamora E, Reyes-Maldonado E. Legg-Calvé-Perthes disease overview. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):125. DOI: 10.1186/s13023-022-02275-z

2. Kozhevnikov OV, Lysikov VA, Ivanov AV. Legg-Calvé-Perthes disease: etiology, pathogenesis diagnosis and treatment. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2017;24(1):77–87. (In Russ.) DOI: 10.17816/vto201724177-87

3. Shah H. Perthes disease: evaluation and management. *Orthop Clin North Am.* 2014;45(1):87–97. DOI: 10.1016/j.ocl.2013.08.005

4. Leo DG, Jones H, Murphy R, et al. The outcomes of Perthes' disease. *Bone Joint J.* 2020;102-B(5):611–617. DOI: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2020-0072

5. Kim HK. Pathophysiology and new strategies for the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(7):659–669. DOI: 10.2106/JBJS.J.01834

6. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12). DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub7

7. Liu N, Zheng C, Wang Q, et al. Treatment of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(5):321. DOI: 10.3892/etm.2022.11250

8. Kumar V, Ali S, Verma V, et al. Do bisphosphonates alter the clinico-radiological profile of children with Perthes disease? A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(15):4875–4894. DOI: 10.26355/eurrev_202108_26445

9. Krutikova NYu, Vinogradova AG. Legg-Calvé-Perthes Disease. *Current Pediatrics.* 2015;14(5):548–552. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1437

10. Pavone V, Chisari E, Vescio A, et al. Aetiology of Legg-Calvé-Perthes disease: a systematic review. *World J Orthop.* 2019;10(3):145–165. DOI: 10.5312/wjo.v10.i3.145

11. Gurion R, Tangpricha V, Yow E; et al. Atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus investigators. avascular necrosis in pediatric systemic lupus erythematosus: a brief report and review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:13. DOI: 10.1186/s12969-015-0008-x

12. Kim HK. Legg-Calvé-Perthes disease: etiology, pathogenesis, and biology. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(2):S141–S146. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318223b4bd

13. Alexeeva EI., Dvoryakovskaya TM., Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Current Pediatrics.* 2018;17(1):19–37. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853

14. Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):177–182. DOI: 10.1007/s00296-010-1597-9

15. Benaziez F, Remilaoui A, Bahaz N, et al. Juvenile idiopathic arthritis and corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Br J Rheumatol.* 2022;61(2):4. DOI: 10.1093/rheumatology/keac496.004

16. Perry DC, Bruce CE, Pope D et al. Legg-Calvé-Perthes disease in the UK: geographic and temporal trends in incidence reflecting differences in degree of deprivation in childhood. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1673–1679. DOI: 10.1002/art.34316

17. Al-Naser S, Judd J, Clarke NMP. The effects of vitamin D deficiency on the natural progression of Perthes' disease. *Bone and Joint (BJJ).* 2014;96-B(1):7. DOI: 10.1302/1358-992X.96BSUPP_1.BSCOS2013-007

18. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients.* 2020;12(5):1233. DOI: 10.3390/nu12051233

19. Leandro MP, Almeida ND, Hocevar LS, et al. Polymorphisms and avascular necrosis in patients with sickle cell disease – a systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2022;40. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/2021013IN

20. Zhang Z, Zhu K, Dai H, et al. A novel mutation of COL2A1 in a large Chinese family with avascular necrosis of the femoral head. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):147. DOI: 10.1186/s12920-021-00995-y

21. Basit S, Khoshhal KI. Clinical and genetic characteristics of Legg-Calvé-Perthes disease. *J Musculoskelet Surg Res.* 2022;6:1–8. DOI: 10.25259/JMSR_123_2021

22. Ren Y, Deng Z, Gokani V, et al. Anti-interleukin-6 therapy decreases hip synovitis and bone resorption and increases bone formation following ischemic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):357–368. DOI: 10.1002/jbmr.4191

23. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(11):820–826. DOI: 10.1191/0961203303lu471oa

24. Kamiya N, Yamaguchi R, Adapala NS, et al. Legg-Calvé-Perthes disease produces chronic hip synovitis and elevation of interleukin-6 in the synovial fluid. *J Bone Miner Res.* 2015;30(6):1009–1013. DOI: 10.1002/jbmr.2435

25. Wang C, Meng H, Wang Y, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse. *Int J Biol Sci.* 2018;14(2):156–164. DOI: 10.7150/ijbs.18334
26. Li Y, Wang Y, Guo Y, et al. OPG and RANKL polymorphisms are associated with alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head in the north area of China population in men. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25). DOI: 10.1097/MD.0000000000003981
27. Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology.* 2000;141:4768–4776. DOI: 10.1210/endo.141.12.7840
28. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21(12):1946–1954. DOI: 10.1359/jbmr.060905
29. Shabaldin NA, Golovkin SI, Shabaldin AV. Clinical and immunological features of transient synovitis of the hip joint and disease Legg-Calvé-Perthes in children of early and school age. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2016;64(1):21–26. (In Russ.)
30. Nelitz M, Lippacher S, Krauspe R, et al. Perthes disease: current principles of diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(31–32):517–523. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0517
31. Divi SN, Bielski RJ. Legg-Calvé-Perthes disease. *Pediatr Ann.* 2016;45(4):144–149. DOI: 10.3928/00904481-20160310-03
32. Kim HK, Herring JA. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease. *Orthop Clin N Am.* 2011;42(3):285–295. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.04.007
33. Ibrahim T, Little DG. The Pathogenesis and treatment of Legg-Calvé-Perthes Disease. *JBJS Rev.* 2016;4(7). DOI: 10.2106/JBJS.RVW.15.00063
34. Lisitsyn A, Alexeeva E, Pinelis V, et al. Experience of treatment with ibandronic acid in patients with rheumatological diseases and systemic osteoporosis. *Current Pediatrics.* 2010;9(1):116–121. (In Russ.)
35. Fernández-Martín S, López-Peña M, Muñoz F, et al. Bisphosphonates as disease-modifying drugs in osteoarthritis preclinical studies: a systematic review from 2000 to 2020. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):60. DOI: 10.1186/s13075-021-02446-6
36. Khomenko AI, Lobko SS. Bisphosphonates in the treatment for osteoporosis *Meditsinskie novosti.* 2014;7:27–31. (In Russ.)
37. Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, et al. Farnesyl diphosphate synthase (FDRS) and geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSP1) gene polymorphisms and efficiency of therapy with bisphosphonates in russian women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):49–52. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2016-49-52
38. Yakushevskaya OV, Yureneva SV. Patogeneticheskie osnovy razvitiya ostroy fazy otveta na vnutrivvennoe vvedenie azotsoderzhashchikh bisfosfonatov. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;17(1):30–32. (In Russ.) DOI: 10.14341/osteo2014130-32
39. D Orth SA, Vijayvargiya M. A paradigm shift in osteonecrosis treatment with bisphosphonates: a 20-year study. *JB JS Open Access.* 2021;6(4). DOI: 10.2106/JBJS.OA.21.00042
40. Hsu SL, Wang CJ, Lee MS et al. Cocktail therapy for femoral head necrosis of the hip. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(1):23–29. DOI: 10.1007/s00402-009-0918-5
41. Nishii T, Sugano N, Miki H, et al. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:273–279. DOI: 10.1097/01.blo.0000194078.32776.31
42. Li D, Yang Z, Wei Z, et al. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: a PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials. *Sci Rep.* 2018;8(1):1450. DOI: 10.1038/s41598-018-19884-z
43. Fan M, Jiang WX, Wang AY, et al. Effect and mechanism of zoledronate on prevention of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2012;34(4):330–336. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.04.004
44. Aruwajoye OO, Aswath PB, Kim HKW. Material properties of bone in the femoral head treated with ibandronate and BMP-2 following ischemic osteonecrosis. *J Orthop Res.* 2017;35(7):1453–1460. DOI: 10.1002/jor.23402
45. Little DG, Kim HK. Potential for bisphosphonate treatment in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(2):S182–S188. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318223b541
46. Bradley J, Rabquer, Giselle J. Tan, et al. Synovial inflammation in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Clin Transl Sci.* 2009;2(4):273–278. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00133.x
47. Barsukov DB, Kamosko MM. Pelvic osteotomy in the complex treatment of children with Legg-Calvé-Perthes disease. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2014;2(2):29–37. (In Russ.) DOI: 10.17816/PTORS2229-37
48. Tuktuyeva N, Dossanov B, Sakalouski A, et al. Methods of treatment of Legg-Calvé-Perthes disease (review). *Georgian Med News.* 2021;313:127–134.
49. Jamil K, Zacharin M, Foster B, et al. Protocol for a randomised control trial of bisphosphonate (zoledronic acid) treatment in childhood femoral head avascular necrosis due to Perthes disease. *BMJ Paediatr Open.* 2017;1(1). DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000084
50. Huang ZQ, Fu FY, Li WL, et al. Current treatment modalities for osteonecrosis of femoral head in mainland china: a cross-sectional study. *Orthop Surg.* 2020;12(6):1776–1783. DOI: 10.1111/os.12810
51. Kraus R, Laxer RM. Characteristics, treatment options, and outcomes of chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Curr Treat Options in Rheum.* 2020;6:205–222. DOI: 10.1007/s40674-020-00149-8
52. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1105–1111. DOI: 10.1007/s00431-010-1188-5

ОБ АВТОРАХ

* **Алексей Николаевич Кожевников**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0003-0509-6198; Scopus Author ID: 57193337958;
eLibrary SPIN: 1230-6803; e-mail: infant_doc@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHOR INFORMATION

* **Aleksei N. Kozhevnikov**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
address: 64–68 Parkovaya str., Pushkin,
Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0003-0509-6198; Scopus Author ID: 57193337958;
eLibrary SPIN: 1230-6803; e-mail: infant_doc@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Борисович Барсуков, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9084-5634;
eLibrary SPIN: 2454-6548;
e-mail: dbbarsukov@gmail.com

Айгуль Ринатовна Губаева, врач-ординатор;
ORCID: 0000-0002-7056-4923;
e-mail: little1ashley3@yandex.ru

AUTHOR INFORMATION

Dmitrii B. Barsukov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0002-9084-5634;
eLibrary SPIN: 2454-6548;
e-mail: dbbarsukov@gmail.com

Aigul R. Gubaeva, MD, resident;
ORCID: 0000-0002-7056-4923;
e-mail: little1ashley3@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author