

## Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска)

Н.Ю. Пахомова, Е.Л. Строкова, В.В. Кожевников, А.Ф. Гусев, А.М. Зайдман

*Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

### Резюме

По результатам современных статистических данных, во всем мире врожденные ортопедические патологии занимают второе место в количественном отношении после врожденных заболеваний нервной системы. Врожденный вывих бедра относится к наиболее распространенной и тяжелой патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Теории его развития и этиологические факторы не только представляют исторический интерес, но и создают предпосылки к определению истинной причины этого сложного процесса. Актуальной остается проблема прогнозирования развития дисплазии тазобедренных суставов. Практическое значение заключается в определении этиологического фактора (предрасполагающих или факторов риска) возникновения или проявлении заболевания. Анализ литературных данных позволяет предположить, что он основывается на генетическом субстрате. Предрасполагающие факторы лишь повышают риск манифестации патологии. Дальнейшие исследования по определению этиологического фактора позволят сформулировать более конкретные рекомендации по ведению пациентов с дисплазией тазобедренного сустава и, возможно, расширят методы профилактики и консервативного лечения.

**Ключевые слова:** дисплазия тазобедренного сустава, врожденный вывих бедра, этиологический фактор, факторы риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

**Для цитирования:** Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(4):62–73. doi: 10.18699/SSMJ20220405

## Congenital dislocation of the hip – theories, etiological and predisposing factors (risk factors)

N.Yu. Pakhomova, E.L. Strokova, V.V. Kozhevnikov, A.F. Gusev, A.M. Zaydman

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17*

### Abstract

According to current statistics worldwide, congenital orthopedic pathologies rank second quantitatively after congenital diseases of the nervous system. Congenital dislocation of the hip is one of the most common and severe pathologies of the musculoskeletal system in children and adolescents. The theories of its development and etiological factors are not only of historical interest but also create prerequisites for determining the true cause of this complex process. The problem of predicting the development of hip dysplasia remains relevant. The practical significance lies in determining the etiological factor (predisposing or risk factors) of the disease onset or manifestation. Analysis of the literature suggests that hip dysplasia is based on a genetic substrate as an etiological factor. Predisposing factors only increase the risk of pathology manifestation. Further studies to determine the etiological factor will make it possible to formulate

more specific recommendations for the management of patients with hip dysplasia and possibly expand the methods of prevention and conservative treatment.

**Key words:** hip dysplasia, congenital dislocation of the hip, etiologic factor, risk factors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Corresponding author:** Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

**Citation:** Pakhomova N.Yu., Strokova E.L., Kozhevnikov V.V., Gusev A.F., Zaydman A.M. Congenital dislocation of the hip – theories, etiological and predisposing factors (risk factors). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):62–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220405

## **Введение**

Врожденный вывих бедра – патологическое состояние тазобедренного сустава, при котором головка бедренной кости располагается вне вертлужной впадины. В результате разобщенного развития элементов тазобедренного сустава происходит увеличение степени их недоразвития, что в свою очередь усиливает смещение головки бедра... (по определению Ассоциации травматологов-ортопедов России).

Дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра – последовательные варианты одной и той же патологии. В МКБ-10 выделяют три основных связанных варианта дисплазии тазобедренных суставов: врожденная дисплазия вертлужной впадины, врожденный подвывих бедра и врожденный вывих бедра. В русскоязычной литературе встречаются два термина: дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра, обозначающие одно и то же заболевание [1]. В зарубежной литературе используется определение *developmental dysplasia of the hip* («развивающаяся дисплазия тазобедренного сустава»), означающее, что диспластическая децентрация, подвывих и вывих бедра являются не отдельными нозологическими единицами, а звеньями одной цепи патологического состояния в развитии врожденного вывиха бедра при отсутствии адекватного лечения [2].

По результатам современных статистических данных, во всем мире врожденные ортопедические патологии занимают второе место в количественном отношении после врожденных заболеваний нервной системы. Врожденный вывих бедра относится к наиболее распространенной и тяжелой патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Данная патология составляет от 12 до 22 % всех дисплазий скелетно-мышечной системы. Среди врожденных патологий опорно-двигательной системы доминируют дисплазия тазобедренных суставов и врожденный вывих бедра (от 70 до 80 % всех патологий опорно-двигательной системы детей).

По данным международных исследований, распространенность дисплазии тазобедренных

суставов в общей популяции составляет от 1 до 3 % [3]. В скрининговом исследовании, проведенном M.S. Talmage et al., она составила 11,1 %, что более чем в 3 раза превышает показатели в общей популяции; левосторонняя и правосторонняя дисплазия тазобедренного сустава встречались в равной степени [4]. Заболевание диагностируется у девочек примерно в 6 раз чаще, чем у мальчиков [5]. Согласно результатам более ранних исследований, левосторонняя дисплазия тазобедренного сустава обнаруживается чаще [6]. В России врожденная дисплазия тазобедренных суставов встречается в 50–200 случаях на 1000 (5–20 %) новорожденных, врожденный вывих бедра – 3–4 случая на 1000 новорожденных. Чаще эта патология диагностируется у девочек (80 % выявленных случаев) [7].

Теории развития и этиологические факторы врожденного вывиха бедра представляют не только исторический интерес, но и создают предпосылки к определению истинной причины этой сложной патологии. Актуальной остается проблема прогнозирования развития дисплазии тазобедренных суставов. Практическое значение заключается в определении этиологического фактора (предрасполагающих факторов, или факторов риска) возникновения или проявлении заболевания. Исследования по его выявлению до сих пор не установили первопричину развития этого патологического процесса. Результаты многочисленных исследований доказали, что ни один из факторов, взятый в отдельности, не дал ответа на вопрос об этиологии дисплазии тазобедренных суставов, поэтому данная патология входит в группу полиэтиологических заболеваний [8]. Предполагаемые этиологические факторы находят свое подтверждение и в результатах исследований настоящего времени.

## **Теории развития и этиологические факторы врожденного вывиха бедра (дисплазии тазобедренных суставов)**

*Теория нарушения первичной закладки* (F.A. Ammon) предполагает, что врожденный вывих бедра развивается в результате нарушения пер-

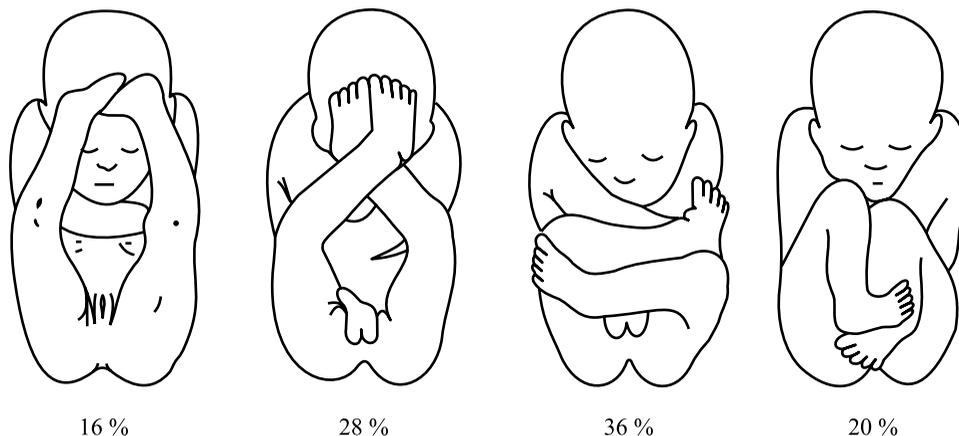
вичных зародышевых закладок (дисэмбриогенез) [9]. В зависимости от того, в какой период антенатальной жизни головка бедра и вертлужная впадина начинают развиваться без тесного соприкосновения друг с другом, и проявляются различные варианты нарушений [10]. Подтверждение этой теории некоторые авторы видят в сочетании врожденного вывиха бедра с прочими врожденными деформациями осевого скелета. M.S. Talmage et al. проведено масштабное ретроспективное исследование распространенности дисплазии тазобедренных суставов в сочетании с врожденными патологиями развития – идиопатический сколиоз, плагиоцефалия, мышечная кривошея, косоплоскость. Проанализированы истории болезни 142 пациентов в период с 2001 по 2016 г. Установлено, что исследуемые патологии представляли собой ассоциированные комбинации – дисплазия тазобедренных суставов, кривошея и плагиоцефалия, которые были наиболее распространенными сопутствующими патологиями при идиопатическом сколиозе. 25 пациентов (30,9 %) имели хотя бы одно из этих состояний, 9 человек соответствовали рентгенологическим критериям дисплазии тазобедренных суставов (11,1 %), у 10 больных (12,3 %) диагностирована кривошея, у 13 (16,0 %) – плагиоцефалия [4].

По **теории предвывиха бедра** (прелюксация) патология развивается в результате растяжения капсулы и «выскальзывания» головки бедра из вертлужной впадины. Из-за анатомических особенностей тазобедренного сустава и тесного положения плода на последних месяцах беременности имеет место тесное прижатие ног ребенка к туловищу, часто наблюдаемое при тазовом предлежании (рис. 1). Предвывих бедра является первичным, а выраженная дисплазия элементов тазобедренных суставов – вторичным явлением [11].

Тазовое предлежание плода, преждевременное излитие околоплодных вод, слабое шевеление плода во время беременности и были определены этиологическими факторами, включенными в акушерский анамнез, по результатам исследования, проведенного М.С. Каменских и др. [12]. Максимальный риск развития врожденного вывиха бедра оказывает тазовое предлежание во время родов (41,77 %). По мнению авторов, нижние конечности ребенка при тазовом предлежании находятся в положении избыточной флексии и приведения, в результате чего головка бедренной кости оказывает большее давление на задненижнюю часть суставной сумки, что может привести к растяжению капсулы сустава, а также сдавливает задненижний край вертлужной впадины, уплощая его. Длительно существующая позиция плода в положении тазового предлежания, вплоть до самых родов, приводит к замедленному развитию вертлужной впадины, недостаточному взаимному моделирующему влиянию компонентов сустава и, как следствие, способствует развитию дисплазии тазобедренных суставов [12].

Согласно **теории дисплазии тазобедренных суставов** [13, 14], она развивается в результате неправильного или замедленного развития тазобедренных суставов, наследственного нарушения его формирования (доминантный тип наследования). Наследственный фактор как этиологический также анализировался в крупной когортной выборке в Китае, и доказано, что в азиатской популяции существует высокий риск развития дисплазии тазобедренных суставов у братьев и сестер первого поколения [15].

По данным разных авторов, семейный анамнез наследования встречается в 2–14 % случаев. Согласно генетическим исследованиям, возможность появления потомков с врожденным вывихом



**Рис. 1.** Частота развития врожденного вывиха бедра при различных вариантах тазового предлежания плода, [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

**Fig. 1.** The incidence of hip congenital dislocation in different variants of breech presentation of the fetus, [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

хом бедра у родителей, не имевших этого порока, составляет пропорцию 1:40, если же у одного из родителей был врожденный вывих бедра, соотношение будет уже 1:10 [16]. При этом наблюдается стойкое изменение генотипа, приводящее к наследственному заболеванию и проявляющееся врожденным вывихом бедра (самым тяжелым вариантом дисплазии тазобедренных суставов).

**Теория сумочно-связочной релаксии.** Основной структурой, обеспечивающей стабильность тазобедренных суставов у плода и ребенка в возрасте до одного года, является сумочно-связочный аппарат. При его слабости, в том числе обусловленной конституционально, предрасположенность к развитию вывиха бедра становится более выраженной. Этиологическим фактором, способствующим развитию дисплазии тазобедренных суставов, еще в начале XV в. многие ученые определяли тугое пеленание младенцев (рис. 2).

Описание традиционного метода пеленания приведено врачом Паоло Багеллярдом в XV в.: «Акушерка укладывала новорожденного лицом к себе, вытягивала ноги ребенка, а затем туго обвивала его тело от стоп до подмышек. Затем руки ребенка она укладывала вдоль тела и уже вторым куском ткани плотно обматывала его от пальцев до плеч. Третьим куском ткани оборачивался лоб и плечи с использованием завязок».

Ж.-Ж. Руссо в книге «Эмиль, или о воспитании» критикует не только нежелание матерей заботиться о своих детях и лень нанятых нянек, но и способ пеленания. «Новорожденный ребенок, – пишет он, – имеет потребность протягивать и двигать свои члены, чтобы вывести их из

онемения, в котором они так долго оставались, будучи собранными в клубок... Импульс внутренних частей тела, стремящихся к росту, встречает непреодолимое препятствие для потребных ему движений. Дитя непрерывно делает бесполезные усилия, которые истощают его силы или замедляют их развитие... Принужденное состояние, в котором держат члены ребенка, только стесняет обращение крови и соков, мешает ребенку крепнуть и расти и уродует его телосложение. В местностях, где не принимают этих сумасбродных предосторожностей, люди все рослые, сильные, хорошо сложены. Страны, где закутывают детей в пеленки, кишат горбатыми, хромыми, косолапыми, кривоногими, рахитиками, людьми, изуродованными на все лады...» [17] (рис. 3).

Традиции ухода за младенцами во Франции, Германии, а также в Скандинавских странах оказывали пагубное влияние на формирование развивающихся младенцев и их опорно-двигательного аппарата. Швейцарский хирург Ф. Вюртц (1500–1598) был одним из первых, кто критиковал подобную практику пеленания детей. Только через 100 лет английские врачи и философы начали открыто требовать изменения подхода к пеленанию новорожденных. Основанием для критики были искривление позвоночника, отсутствие тренировки конечностей ребенка, перегрев и другие пагубные последствия тугого пеленания.

В отличие от Европейских стран, в Корее, во Вьетнаме, на территории всего Индокитайского полуострова, в Африке, а также в Японии, на Чукотке, Аляске не было принято тугое пеленание новорожденных и детей младенческого возраста. Способ ухода за младенцем, исключаяю-



**Рис. 2.** Сестры Чолмондели и их запеленатые дети. Британская школа, 1599–1603.

*Сестры-близнецы одновременно вышли замуж и родили детей, дети завернуты в красные крестильные пеленки*

**Fig. 2.** The Cholmondeley sisters and their swaddled children, 1599–1603 British School.

*Twin sisters married and had children at the same time, children wrapped in red baptismal swaddling clothes*



*Рис. 3. Козимо III в детстве. Юстус Сустерманс, 1642*

*Fig. 3. Cosimo III as a child. Justus Sustermans, 1642*

щий тугое пеленание в данных регионах, и, как следствие, низкий уровень развития дисплазии тазобедренных суставов дают возможность считать этот фактор как этиологически возможным. В тропическом климате детей с рождения никак не пеленали, носили на руках голышом. Высаживание для отправления естественных потребностей осуществлялось по первому требованию. Для освобождения рук матери располагали ребенка в основном на бедре. В странах с суровым климатом на первое место выступала невозможность постоянной смены одежды младенца. В суровом климате и речи не было о высаживании (для отправления естественных потребностей):

малышам делали прототипы современных комбинезонов из кожи животных (рис. 4), в качестве подгузника использовали вкладыш из мха, который помещали под одеяние. Несмотря на столь полярные по месту нахождения страны, их объединяет свободный способ пеленания нижних конечностей ребенка, который опосредованно способствовал снижению частоты развития дисплазии тазобедренных суставов.

Согласно *гормональной теории* [18, 19], причиной развития врожденного вывиха бедра является слабость капсулы тазобедренных суставов, возникающая после проникновения в плод релаксина (гормон, производимый желтым телом матери, вызывает расслабление мышц лонного сочленения тазовых костей и связок крестцово-подвздошного сустава, а также расширение канала шейки матки, что способствует нормальному протеканию родов). Также при гипофункции щитовидной железы (синтетическая функция) новорожденного нарушается развитие соединительной ткани. Этиологическими факторами в данной теории становятся дисфункциональные нарушения эндокринной системы матери и младенца.

**Травматическая и механическая теории** (Гиппократ): развитие врожденного вывиха бедра обусловлено, соответственно, травмой плода в утробе матери или во время прохождения через родовые пути. По данным исследования, проведенного Всесоюзным институтом акушерства и гинекологии, механизм родового акта и характер акушерского пособия (классическое ручное пособие и способ Цовьянова) не оказывают влияния на возникновение врожденной патологии тазо-



*Рис. 4. Одежда младенца. Музей МакКорда, Монреаль, Канада*

*Fig. 4. Clothing of an infant. McCord Museum, Montreal, Canada*

бедренных суставов, так как выявляется и у 25 % детей, рожденных путем кесарева сечения при соблюдении всех правил извлечения плода. Кроме того, вывих наблюдается и при головном предлежании плода.

Из всех недоношенных родов 25–38 % провоцируются преждевременным разрывом плодных оболочек [20]. Это приводит к рождению детей с физиологической незрелостью органов и систем организма, в том числе и опорно-двигательного аппарата, в результате чего может происходить замедленное развитие элементов тазобедренных суставов, сопровождающееся дисплазией. В литературных источниках описывается, что чаще всего встречается вывих бедра слева. Это объясняется левосторонней позицией плода в утробе матери, при этом состояние приведения левой нижней конечности развивается больше (рис. 5).

**Теория приобретенной статической деформации** [21]. Дисплазия тазобедренных суставов развивается постепенно в первые 2–3 года жизни ребенка вследствие выкальзывания кверху головки бедра из впадины сначала под влиянием мышечной тяги, а потом и тяжести тела, поэтому и является статической деформацией, развивающейся на фоне врожденной предрасположенности. Последнее обусловлено замедленным ростом костей во всех центрах окостенения составных частей сустава. Первопричиной уплощения впадины и нарушения соотношений ее величины с головкой является излишнее скопление хрящевой ткани в связи с замедленным процессом ее оссификации [11]. Недостаточное покрытие головки бедренной кости вертлужной впадиной, а также несоответствие суставных поверхностей являются одним из этиологических факторов, способствующих развитию подвывиха тазобедренного сустава, особенно при неблагоприятных условиях.

У младенца врожденная дисплазия представляет собой предвывих бедра – термин, обозначающий ранний вариант этой патологии, т.е. такое состояние сустава, при котором капсула растянута и головка бедра может свободно смещаться из вертлужной впадины. Судьба предвывиха во многом зависит от условий содержания ребенка в первые дни жизни. У некоторых детей происходит самопроизвольное «вправление» – головка бедренной кости центрируется в вертлужной впадине, что обеспечивает дальнейшее правильное формирование сустава. В других же случаях может сформироваться подвывих бедра, при этом головка остается во впадине, но она децентрирована, смещена, однако еще не выходит за пределы лимбуса. Если же головка бедра теряет контакт с вертлужной впадиной и имеет место интерпозиция лимбуса, формируется вывих бедра. До того как ребенок начнет ходить, под действием тяги мышц головка бедра смещается кверху и в возрасте до одного года стоит у верхненаружного края вертлужной впадины. С момента начала ходьбы смещение головки бедра постепенно прогрессирует, и головка бедра смещается под передненижнюю ось, где образуется новая опора. При физиологическом развитии пределом смещения головки бедренной кости служит задняя поверхность крыла подвздошной кости.

**Нейромышечная теория** [22, 23]. Некоторые авторы рассматривают нервно-мышечную недостаточность, нарушения координационной функции (сокращение–расслабление) и тонуса мышц, окружающих тазобедренный сустав как этиологические факторы врожденного вывиха бедра. Свое отражение эта теория нашла в исследованиях Е.Ю. Жаровой, сопоставляющей клиническую симптоматику дисплазии тазобедренных суставов и перинатальные нарушения нервной

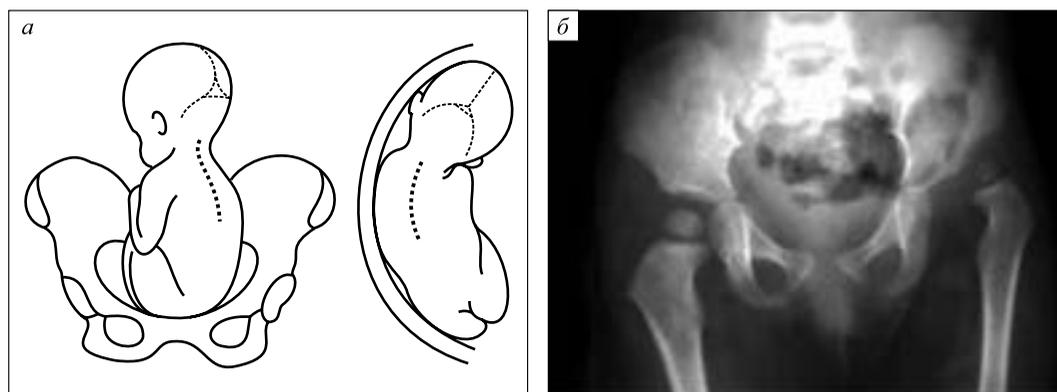


Рис. 5. Левостороннее положение плода в утробе матери (а) и врожденный вывих бедра слева (б), [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

Fig. 5. Left-sided position of the fetus in the womb (a) and congenital dislocation of the hip on the left (b), [https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page\\_two.htm](https://www.det-orto.ru/media/vvb/Page_two.htm)

системы у новорожденных и детей раннего возраста, которые могут свидетельствовать об общности патогенеза этих заболеваний. По данным исследования, у всех детей с дисплазией тазобедренных суставов присутствуют клинические признаки поражения нервной системы. При центральном поражении двигательного анализатора формируется пирамидный симптомокомплекс с гипертонусом мышц, приводящих бедро, что ортопеды трактуют как симптом «ограничения отведения бедра младенца». При сегментарном уровне поражения развивается вялый парез с гипермобильностью тазобедренного сустава, что приводит к избыточной наружной ротации бедра. Подобную клиническую картину отмечают и при диффузной мышечной гипотонии, обусловленной нарушением кровообращения в вертебробазилярном бассейне. И в том, и в другом случае присутствуют нарушения трофики мягких тканей и костей тазового пояса [24].

#### **Предрасполагающие факторы, или факторы риска развития дисплазии тазобедренных суставов**

Е.Ю. Шлякова и др. [25] анализируют факторы риска (причины), которые способствуют развитию дисплазии тазобедренных суставов. Результаты исследования получены на основании ретроспективного анализа историй болезней и амбулаторных карт пациентов с врожденным вывихом бедра. К факторам риска со стороны матери были отнесены врожденный вывих бедра у родственников (4,6 %), ожирение (8,2 %), хронические воспалительные процессы мочевыводящих путей (33,8 %), возраст старше тридцати лет на период беременности (34,6 %), анемия (35,6 %), патологическое течение беременности (87,5 %). Врожденный вывих бедра чаще наблюдался у детей, рожденных от первой беременности – 55,8 %, от второй беременности – 28,3 %, от третьей и четвертой беременности – 25,9 % [25]. К факторам риска, способствующим развитию дисплазии тазобедренных суставов, со стороны ребенка были отнесены задержка внутриутробного развития (14,2 %), недоношенность (18,1 %), ягодичное предлежание (20,4 %), кесарево сечение (31,2 %), женский пол плода (71,6 %).

По результатам многоцентрового ретроспективного исследования (анализ анкет 309 детей с диагностированным врожденным вывихом бедра), проведенного М.С. Каменских и соавторами, установлено, что среди предрасполагающих социально-гигиенических факторов самый высокий риск связан с курением матери до и во время беременности. Воздействие курения на организм ребенка является опосредованным. Табачный

дым оказывает токсическое влияние на организм матери, что способствует развитию фетоплацентарной недостаточности. Развивающаяся вследствие этого хроническая гипоксия плода может отразиться на качественном составе структурных белков в процессе синтеза коллагена и, как следствие, способствовать развитию дисплазии тазобедренных суставов.

Следующим по значимости фактором, предрасполагающим в развитии врожденного вывиха бедра, автор определяет инфекции, передающиеся половым путем [12]. Особое внимание было уделено гарднереллезу. Данный возбудитель является основной причиной развития бактериального вагиноза [26], что опосредованно влияет на формирование фетоплацентарной недостаточности, способствует задержке развития плода, невынашиванию и развитию преждевременных и патологических родов (величина относительного риска 10,65). По литературным данным, токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) непосредственно не являются причиной развития дисплазии тазобедренных суставов, но, воздействуя на плод (величина относительного риска 16,04), способны вызывать преждевременные роды, а также поражение центральной нервной системы, которая регулирует процессы физического (моторного) развития ребенка и мышечный тонус [12].

Дисплазия тазобедренных суставов как самостоятельное заболевание известно с древних времен и более двух тысяч лет считается неизлечимым. Представленные теории, возможные этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска) позволяют оценить глубину и масштаб проведенной научно-исследовательской работы. Результаты научного поиска ученых-исследователей и клинических ортопедов создают аналитический субстрат для понимания патогенетических механизмов и определения возможного этиологического фактора.

В последние десятилетия в литературных источниках представлены результаты исследований генов-кандидатов развития врожденного вывиха бедра [27–32]. Полученные данные определяют новый взгляд на теорию дисплазии тазобедренных суставов. По данным литературы, гены *WISP3*, *CX3CR1*, *UQC*, *TGFB1*, *GDF5*, *PAPPA2*, *HOX*, *COL1A1*, *ASPN*, гены семейства T-box идентифицированы как связанные с развитием дисплазии тазобедренных суставов (таблица).

Установлена связь между ассоциативными комбинациями перечисленных в таблице генов и развитием комбинированных патологий с дисплазией тазобедренных суставов [42]. Доказано, что полиморфизмы в D-повторе *ASPN* (аллель D14) и мутации в гене *GDF5* (rs143383) ответственны

Гены, связанные с развитием дисплазии тазобедренных суставов

*Genes associated with the development of hip dysplasia*

Ген	Результат экспрессии
<i>WISP3</i>	<i>WISP3</i> является геном, ответственным за аутосомно-рецессивное заболевание скелета, прогрессирующую псевдоревматоидную дисплазию, приводящую к повреждению тазобедренного сустава, характеризующуюся непрерывной дегенерацией и потерей суставного хряща. Белок 3 WNT1-индуцибельного сигнального пути ( <i>WISP3</i> ), как член семейства <i>CCN</i> , регулирует рост и дифференцировку клеток. <i>WISP3</i> также играет важную роль в формировании хряща и развитии хондроцитов, регулирует образование коллагена II типа через сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста ( <i>IGF</i> ) и ограничивает <i>IGF1</i> -опосредованные гипертрофические изменения в хондроцитах [27]
<i>CX3CR1</i>	Ген <i>CX3CR1</i> играет двойную роль, поскольку он кодирует рецептор <i>CX3CL1</i> , который экспрессируется в клетках врожденного иммунитета и, таким образом, вовлекается в процесс воспаления, а также участвует в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в сторону хондроцитов. Таким образом, неправильная экспрессия <i>CX3CR1</i> может привести к аномальному образованию вертлужного хряща [33]
<i>UQCC</i>	<i>UQCC</i> идентифицирован как целевой ген <i>FGF2</i> , который играет жизненно важную роль в хондрогенезе. Таким образом, <i>UQCC</i> , подавляемый <i>FGF2</i> , участвует в регуляции развития скелета, морфогенезе и хондрогенезе с помощью <i>FGF2</i> [34]
<i>TGFB1</i>	Суперсемейство бета-белков <i>TGF</i> , особенно факторы дифференцировки роста 5 ( <i>GDF5</i> ) и аспорин ( <i>ASPN</i> ), сопряжено с возникновением дисплазии тазобедренных суставов, что доказано многочисленными исследованиями [29]. Повышение уровня ИЛ-6 (цитокина, имеющего первостепенное значение в регуляции воспалительных процессов) приводит к увеличению содержания <i>TGFβ1</i> . <i>TGFβ1</i> и ИЛ-6 являются провоспалительными цитокинами, которые участвуют в развитии костно-мышечной системы – фиброзной, костной и хрящевой ткани, а также в процессе костного ремоделирования [35]. <i>GDF5</i> , известный также как морфогенный белок 1, полученный из хряща ( <i>CDMP1</i> ), является важным регулятором хряща, стимулирующим его развитие, рост и созревание
<i>PAPPA2</i>	Связанный с беременностью ген белка плазмы A2 ( <i>PAPPA2</i> ) кодирует металлопротеиназный белок плазмы A2, который играет важную роль в развитии плода. Однонуклеотидный полиморфизм rs726252, расположенный в области 5-го интрона <i>PAPPA2</i> на хромосоме 1q25.2a, участвует в патогенезе дисплазии тазобедренных суставов [36]. <i>PAPPA2</i> известен своей ролью в развитии плода и нормальном постнатальном периоде развития. Во время эмбрионального, фетального и младенческого периодов роста инсулиноподобные факторы роста ( <i>IGF</i> ), как правило, вносят жизненно важный вклад в нормальное развитие костей, хрящей, фибробластов и скелетных мышц [37]
<i>HOX</i>	Ген <i>HOXD9</i> , в частности, регулирует не только рост и дифференцировку мышечных клеток, но и дифференцировку мезенхимальных клеток в новые кости и хрящи, которые могут повлиять на форму вертлужной впадины, развитие окостенения и положение головки бедренной кости. Гены <i>homeobox (HOX)</i> представляют собой группу из 39 родственных генов, которые кодируют факторы транскрипции, участвующие в развитии скелета позвоночных. Гены <i>HOX</i> разделены на четыре кластера: <i>HOXA–D</i> . Гены <i>HOXD</i> образуют кластер из девяти генов ( <i>HOXD1,3,4,8–13</i> ) в локусах 2q24.1-q33.1. Этот кластер генов играет определяющую роль, особенно ген 5' <i>HOXD</i> (паралогические группы 9–13), в морфогенезе скелета и конечностей. Таким образом, ген <i>HOXD9</i> может участвовать в развитии дисплазии тазобедренных суставов [38]
<i>COL1A1</i>	Ген <i>COL1A1</i> кодирует белок коллагена I типа. Дисплазия тазобедренного сустава связана с незавершенным остеогенезом, наследственным нарушением скелета, которое, в частности, обусловлено мутацией в одном из двух генов, <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i> , кодирующих I тип коллагена [39]
Семейство T-box	Гены семейства T-box, которые были впервые идентифицированы у мышей, а затем в геноме человека, участвуют в осевом развитии. В частности, ген <i>TBX4</i> , расположенный на хромосоме 17q21-q22, является важнейшим регулятором роста задней конечности и ее идентификации во время эмбрионального развития. Изменение нуклеотидной последовательности этого гена может привести к аномальному формированию осевого скелета [36, 40]
<i>ASPN</i>	Аспорин ( <i>ASPN</i> ) – ген, который кодирует белок хряща внеклеточного матрикса ( <i>ECM</i> ) семейства малых повторяющихся белков, богатых лейцином ( <i>SLRPs</i> ), участвует в формировании костей, тем самым представляя интерес для исследователей развития дисплазии тазобедренных суставов [35]. Обнаружена зависимость между полиморфизмом D-повтора <i>ASPN</i> и дисплазией тазобедренных суставов [41]

не только за развитие дисплазии тазобедренных суставов, но и за дегенерацию поясничного диска, а также остеоартрит коленного сустава [41]. Мутации в гене *GDF5* у людей приводят к широкому спектру аномалий скелета, таких как акромегалическая дисплазия Хантера–Томпсона, хондродисплазия гребешкового типа [43], брахидактилия типа С и остеохондродисплазия. *TGFβ1* является регулятором для клеток перихондрий и фибробластов в сухожилиях. *ASPN* может связываться с *TGFβ1* и предотвращать его взаимодействие с рецептором *TGFβ II* типа после ингибирования передачи сигналов по пути *TGFβ/Smad* и индуцированного хондрогенеза. Таким образом, тормозится развитие скелета, зависящее от перихондральных клеток, например развитие сухожилий и связок. *BMP2* (костный морфогенетический белок 2) является членом семейства *TGFβ*, который участвует в дифференцировке и пролиферации перихондральных клеток и остеобластов.

*ASPN* также может связываться с *BMP2* и ингибировать передачу сигналов по пути *BMP2/Smad*. Полиморфизм в повторе аспарагиновой кислоты (D) *ASPN*, который первоначально был связан с остеоартритом (аллель D14), указывал на более сильное ингибирование активности *TGFβ1*, чем другие аллели. Таким образом, ингибирование передачи сигналов по путям *TGFβ/Smad* и *BMP2/Smad* может привести к задержке развития компонентов скелета и уменьшению количества клеток фибробластов в сухожилиях и фасциях, которые ослабляются вокруг тазобедренного сустава и делают его более вероятным для вывиха [36, 41]. В исследовании, проведенном W. Kishta et al., установлено, что наличие мутации С-пропептида коллагена I типа, по-видимому, является фактором риска дисплазии тазобедренных суставов (80 %). Также сообщалось о связи между дисплазией тазобедренных суставов и расстройствами, связанными с ослаблением связок, такими как синдром Дауна, синдром Элерса–Данлоса, синдром Ларсена, синдром Марфана [44].

Генетические компоненты играют решающую роль в этиологии дисплазии тазобедренных суставов. Специфический патофизиологический путь ее развития еще не описан. Результаты исследований позволили определить предполагаемые гены-кандидаты, однако генетическая основа врожденного вывиха в значительной степени остается неизвестной. Поиск генетической обусловленности патогенетических механизмов дисплазии тазобедренных суставов в настоящее время продолжается.

## Заключение

Анализ литературных данных позволяет предположить, что дисплазия тазобедренного сустава в этиологическом факторе основывается на генетическом субстрате. Предрасполагающие факторы лишь повышают риск манифестации патологии. Дальнейшие исследования по определению этиологического фактора позволят сформулировать более конкретные рекомендации по ведению пациентов с дисплазией тазобедренного сустава и расширят методы профилактики и консервативного лечения.

## Список литературы / References

1. Басков В.Е. Ортопедо-хирургическое лечение детей с диспластическим маргинальным вывихом бедра: автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2009.
2. Baskov V.E. Orthopedic-surgical treatment of children with dysplastic marginal dislocation of the hip: abstract of the thesis... cand. med. sci. Saint-Petersburg, 2009. [In Russian].
3. Agarwal A., Gupta N. Risk factors and diagnosis of developmental dysplasia of hip in children. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2012;3(1):10–14. doi: 10.1016/j.jcot.2011.11.001
4. Leck I., Wald N. Congenital dislocation of the hip. *Antenatal and Neonatal Screening, Oxford.* 2000;398–424. doi: 10.1093/acprof:oso/9780192628268.003.0016
5. Talmage M.S., Nielson A.N., Heffin J.A., D’Astous J.L., Fedorak G.T. Prevalence of hip dysplasia and associated conditions in children treated for idiopathic early-onset scoliosis – don’t just look at the spine. *J. Pediatr. Orthop.* 2020;40(1):49–52. doi: 10.1097/BPO.0000000000001390
6. Лозовая Ю.И. Оценка динамики развития тазобедренного сустава у детей в условиях сохраняющегося патологического процесса (врожденный вывих бедра: диагностика и лечение): автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Lozovaya Yu.I. Evaluation of the dynamics of the development of the hip joint in children under conditions of a continuing pathological process (congenital dislocation of the hip: diagnosis and treatment): abstract of the thesis... cand. med. sci. Moscow, 2011. [In Russian].
8. Wynne-Davies R., Littlejohn A., Gormley J. Aetiology and interrelationship of some common skeletal deformities. (Talipes equinovarus and calcaneovalgus, metatarsus varus, congenital dislocation of the hip, and infantile idiopathic scoliosis). *J. Med. Genet.* 1982;19(5):321–328. doi: 10.1136/jmg.19.5.321
9. Баиндурашвили А.Г., Волошин С.Ю., Краснов А.И. Врожденный вывих бедра у детей грудного возраста. Клиника, диагностика, консервативное лечение и реабилитация. СПб.: СпецЛит, 2016. 103 с.

- Baindurashvili A.G., Voloshin S.Yu., Krasnov A.I. Congenital dislocation of the hip in infants. The clinic, diagnostics, conservative treatment, and rehabilitation. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016. 103 p. [In Russian].
8. Малахов О.А., Кралина С.Э. Врожденный вывих бедра (клиническая картина, диагностика, консервативное лечение). М.: Медицина, 2006. 128 с.
- Malakhov O.A., Kralina S.E. Congenital dislocation of the hip (clinical picture, diagnosis, conservative treatment). Moscow: Medicine, 2006. 128 p. [In Russian].
9. Tröbs R.B. Friedrich August von Ammon. *Clinical Anatomy*. 2015;28(7):826–827. doi: 10.1002/ca.22595
10. Kitoh H., Kawasumi M., Ishiguro N. Predictive factors for unsuccessful treatment of developmental dysplasia of the hip by the Pavlik harness. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2009;29(6):552–557. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181b2f200
11. Волков М.В., Тер-Егиязаров Г.М., Юкина Г.П. Врожденный вывих бедра. М.: Медицина, 1972. 157 с.
- Volkov M.V., Ter-Egiazarov G.M., Yukina G.P. Congenital dislocation of the hip. Moscow: Medicine, 1972. 157 p. [In Russian].
12. Каменских М.С., Шарпарь В.Д., Стрелков Н.С., Ислентьев А.В. Комплексная оценка факторов риска, способствующих развитию дисплазии тазобедренных суставов. *Гений ортопедии*. 2012;4:58.
- Kamenskikh M.S., Sharpar V.D., Strelkov N.S., Islentiev A.V. Comprehensive assessment of risk factors contributing to the development of hip dysplasia. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2012;4:58. [In Russian].
13. No authors listed. Classic. Translation: Hilgenreiner on congenital hip dislocation. *J. Pediatr Orthop*. 1986;6(2):202–214.
14. Меженина Е.П., Куценко Я.Б., Печерский А.Г., Крук З.В. Словарь эпонимических названий болезней и синдромов: ортопедия и травматология. Киев: Вища школа, 1982. 161 с.
- Mezhenina E.P., Kutsenok Ya.B., Pechersky A.G., Kruk Z.V. Dictionary of eponymous names of diseases and syndromes orthopedics and traumatology. Kyiv: Vishcha Shkola, 1982. 161 p. [In Russian].
15. Li L., Sun K., Zhang L., Zhao Q., Cheng X., Dang Y. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population. *Eur. J. Clin. Invest*. 2013;43(6):589–594. doi: 10.1111/eci.12084
16. Барта О. Врожденный вывих бедра и его раннее консервативное лечение. Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1972. 216 с.
- Bartha O. Congenital hip dislocation and its early conservative treatment. Budapest: Academy of Sciences of Hungary Publishing House, 1972. 216 p. [In Russian].
17. Руссо Ж.-Ж. Эмиль, или о воспитании. М.: Педагогика, 1981. 656 с.
- Rousseau J.-J. Emile. Trans. Moscow: Pedagogika, 1981. 656 p. [In Russian].
18. Andren L., Lundberg B.J. Treatment of rigid shoulders by joint distension during arthrography. *Acta Orthop. Scand*. 1965;36:45–53. doi: 10.3109/17453676508989370
19. Somerville W. Constrictive pericarditis: with special reference to the change in natural history brought about by surgical intervention. *Circulation*. 1968;38(1):102–110. doi:10.1161/01.CIR.38.1S5.V-102
20. Акушерство: национальное руководство. Ред. Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
- Obstetrics: a national guide. Eds. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 1200 p. [In Russian].
21. Lorenz A. Die sogenannte angeborene Hüftverrenkung: ihre Pathologie und Therapie. Stuttgart: Medicine, 1920. 318 p.
- Lorenz A. The so-called congenital dislocation of the hip: its pathology and therapy. Stuttgart: Medicine, 1920. 318 p. [In German].
22. Strayer L.M. The embryology of the human hip joint. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1971;74:221–240.
23. Новожилов Д.А. Основы травматологии опорно-двигательного аппарата. Л.: Медицина, 1967. 320 с.
- Novozhilov D.A. Basics of traumatology of the musculoskeletal system. Leningrad: Medicine, 1967. 320 p. [In Russian].
24. Жарова Е.Ю. Нарушения рефлекторно-двигательной сферы и проблема дисплазии тазобедренных суставов у новорожденных детей раннего возраста. *Казан. мед. ж.* 2013;94(2):193–198.
- Zharova E.Yu. Motor disorders and hip joint dysplasia in newborns and infants. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2013;94(2):193–198. [In Russian].
25. Шлякова Е.Ю., Мусихина И.В., Балмусова Е.А. Факторы риска формирования врожденного вывиха бедра и состояние здоровья детей раннего возраста с данной патологией. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2011;80(4-1):210–216.
- Shlyakova E.Yu., Musikhina I.V., Balmusova E.A. Risk factors of congenital hip dislocation formation and status the health of children early age with this pathology. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian scientific center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 80(4-1):210–216. [In Russian].
26. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем. СПб: Фолиант, 2004. 128 с.

- Savicheva A.M., Sokolovsky E.V., Domeika M. Brief guide to microscopic diagnosis of sexually transmitted infections. Saint Petersburg: Foliant, 2004. 128 p. [In Russian].
27. Zhang J., Yan M., Zhang Y., Yang H., Sun Y. Association analysis on polymorphisms in *WISP3* gene and developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population: A case-control study. *Gene*. 2018;20:664:192–195. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.020
28. Basit S., Alharby E., Albalawi A.M., Khoshhal K.I. Whole genome SNP genotyping in a family segregating developmental dysplasia of the hip detected runs of homozygosity on chromosomes 15q13.3 and 19p13.2. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. 2018;58(2):56–61. doi: 10.1111/cga.12235
29. Harsanyi S., Zamborsky R., Krajciova L., Kockavec M., Danisovic L. Genetic study of IL6, GDF5 and PAPP2 in association with developmental dysplasia of the hip. *Genes*. 2021;12(7):986. doi: 10.3390/genes12070986
30. Feldman G.J., Parvizi J., Sawan H., Erickson J.A., Peters C.L. Linkage mapping and whole exome sequencing identify a shared variant in *CX3CR1* in a large multi-generation family. *J. Arthroplasty*. 2014;29(9):238–241. doi: 10.1016/j.arth.2014.05.014
31. Basit S., Hannan M.A., Khoshhal K.I. Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes – a mini review. *Clin. Genet*. 2016;90(1):16–20. doi: 10.1111/cge.12755
32. Li L., Sun K., Zhang L., Zhao Q., Cheng X., Dang Y. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population. *Eur. J. Clin. Invest*. 2013;43(6):589–594. doi: 10.1111/eci.12084
33. Li L., Wang X., Zhao Q., Wang E., Wang L., Cheng J., Zhang L., Wang B. *CX3CR1* polymorphisms associated with an increased risk of developmental dysplasia of the hip in human. *J. Orthop. Res*. 2017;35(2):377–380. doi: 10.1002/jor.23294
34. Sun Y., Wang C., Hao Z., Dai J., Chen D., Xu Z., Shi D., Mao P., Teng H., Gao X., Hu Z., Shen H., Jiang Q. A common variant of ubiquinol-cytochrome c reductase complex is associated with DDH. *PLoS One*. 2015;7;10(4):e0120212. doi:10.1371/journal.pone.0120212
35. Zhang X.L., Topley N., Ito T., Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J. Biol. Chem*. 2005;280(13):12239–12245. doi: 10.1074/jbc.M413284200
36. Shi D., Dai J., Ikegawa S., Jiang Q. Genetic study on developmental dysplasia of the hip. *European Journal of Clinical Investigation*. 2012;42(10):1121–1125. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02682.x
37. Kolundžić R., Trkulja V., Mikolaučić M., Kolundžić M.J., Pavelić S.K., Pavelić K. Association of interleukin-6 and transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with developmental hip dysplasia and severe adult hip osteoarthritis: a preliminary study. *Cytokine*. 2011;54 (2):125–128. doi: 10.1016/j.cyto.2011.02.004
38. Tian W., Zhao L., Wang J., Suo P., Wang J., Cheng L., Cheng Z., Jia J., Kan S., Wang B., Ma X. Association analysis between *HOXD9* genes and the development of developmental dysplasia of the hip in Chinese female Han population. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2012;13:59. doi: 10.1186/1471-2474-13-59
39. Zhao L., Tian W., Pan H., Zhu X., Wang J., Cheng Z., Cheng L., Ma X., Wang B. Variations of the *COL1A1* gene promoter and the relation to developmental dysplasia of the hip. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(11):840–843. doi: 10.1089/gtmb.2013.0179
40. Wang K., Shi D., Zhu P., Dai J., Zhu L., Zhu H., Lv Y., Zhao B., Jiang Q. Association of a single nucleotide polymorphism in *Tbx4* with developmental dysplasia of the hip: a case-control study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(12):1592–1595. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.008
41. Shi D., Dai J., Zhu P., Qin J., Zhu L., Zhu H., Zhao B., Qiu X., Xu Z., Chen D., ... Jiang Q. Association of the D repeat polymorphism in the *ASPN* gene with developmental dysplasia of the hip: a case-control study in Han Chinese. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13(1):R27. doi: 10.1186/ar3252
42. Loughlin J. Knee osteoarthritis, lumbar-disc degeneration and developmental dysplasia of the hip – an emerging genetic overlap. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13:108. doi: 10.1186/ar3291
43. Basit S., Naqvi S.K., Wasif N., Ali G., Ansar M., Ahmad W. A novel insertion mutation in the cartilage-derived morphogenetic protein-1 (CDMP1) gene underlies Grebe-type chondrodysplasia in a consanguineous Pakistani family. *BMC Med. Genet*. 2008;9:102. doi: 10.1186/1471-2350-9-102
44. Kishta W., Abduljabbar F.H., Gdalevitch M., Rauch F., Hamdy R., Fassier F. Hip dysplasia in children with osteogenesis imperfecta: association with collagen type I C-propeptide mutations. *J. Pediatr. Orthop*. 2017;37(7):479–483. doi: 10.1097/BPO.0000000000000644

**Информация об авторах:**

**Наталья Юрьевна Пахомова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Елена Леонидовна Строкова**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Вадим Витальевич Кожевников**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2556-3347, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

**Аркадий Федорович Гусев**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Алла Михайловна Зайдман**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: zaydmanam@gmail.com

**Information about the authors:**

**Natalya Yu. Pakhomova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

**Elena L. Stroкова**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: EZavyalova@niito.ru

**Vadim V. Kozhevnikov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2556-3347,

e-mail: vadim-barnaul@bk.ru

**Arkady F. Gusev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

**Alla M. Zaydman**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615,

e-mail: zaydmanam@gmail.com

*Поступила в редакцию 29.04.2022*

*Принята к публикации 16.06.2022*

*Received 29.04.2022*

*Accepted 16.06.2022*