

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

**А. В. Сертакова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры патофизиологии, ФГУ СарНИИТО Минздрава России, лаборант-исследователь; **О. Л. Морозова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры патологической физиологии, кандидат медицинских наук; **И. А. Норкин** — директор ФГУ СарНИИТО Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук; **Д. И. Анисимов** — ФГУ СарНИИТО Минздрава России, клинический ординатор.

## MODERN CONCEPTIONS ABOUT MECHANISMS OF PROGRESSION PROCESS OF HIP DYSPLASIA IN CHILDREN (REVIEW)

**A. V. Sertakova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate, Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Laboratory Assistant; **O. L. Morozova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **I. A. Norkin** — Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Director, Professor, Doctor of Medical Science; **D. I. Anisimov** — Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Attending Physician.

Дата поступления — 01.06.2011 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

**Сертакова А. В., Морозова О. Л., Норкин И. А., Анисимов Д. И.** Современные представления о механизмах развития дисплазии тазобедренных суставов у детей (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 704–710.

Представлены современные сведения о механизмах формирования и развития дисплазии тазобедренных суставов у детей. Освещены вопросы, касающиеся классификации, процессов морфологической и функциональной (биохимической) перестройки костно-хрящевых компонентов тазобедренного сустава у детей с дисплазией соединительной ткани; трансформации содержания маркеров ремоделирования и деградации скелетной системы; ангиогенеза в процессе прогрессирования патологических изменений в суставе.

**Ключевые слова:** дисплазия тазобедренных суставов, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, маркеры ремоделирования и деградации костной и хрящевой ткани, ростовые факторы.

**Sertakova A. V., Morozova O. L., Norkin I. A., Anisimov D. I.** Modern conceptions about mechanisms of progression process of hip dysplasia in children (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 3. P. 704–710.

In the literature review of modern data concerning mechanisms of formation and progression process of hip dysplasia in children is represented. The questions concerning classification, processes of morphological and functional (biochemical) change of osteocartilaginous components of hip in children with connective tissue dysplasia, changes of content of remodeling and skeletal system degradation markers, angiogenesis in the process of progression of pathological changes in joint are taken up.

**Key words:** hip dysplasia, undifferentiated connective tissue dysplasia, remodeling and bone and cartilaginous tissue degradation markers, growth factors.

В последнее десятилетие наблюдается большой интерес к проблеме изучения этиопатогенетических механизмов возникновения недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [1–3]. Разработано большое количество подходов к изучению данной патологии: молекулярно-генетический, эпидемиологический, классификационный, клинко-диагностический, лечебно-профилактический [4, 5], однако отсутствуют убедительные данные о преимуществах какого-либо из них. Все это побудило нас к обобщению и анализу материалов исследований, посвященных данной проблеме. В странах Западной Европы и Северной Америки достаточно много приверженцев молекулярно-генетического подхода к изучению патогенеза НДСТ с перспективной разработкой плана лечения патологии на основе методов современной геномной инженерии [6].

Сведения о механизмах инициации и развития повреждения соединительной ткани как системы, которые формировали бы конкретный морбидный фенотип дисплазии, отсутствуют, поэтому нередко исследования сосредоточены на определенных проявлениях НДСТ [7, 8]. Каждый дефект у больного уникален в своем роде и сопровождается индивидуальными клиническими проявлениями.

Соединительно-тканная костная дисплазия с фенотипическими проявлениями в виде гипермобильного синдрома и локомоторной дисфункции является одним из разделов НДСТ, изучению которого

в последнее время посвящено большое количество медицинских и научных исследований [7, 9]. Общепринятой классификацией считается Парижская, модифицированная рядом авторов [5, 10]. В ее основе лежит подход объединения морфологически сходных заболеваний в семейства по принципу теоретической аналогичности патогенетических механизмов.

Соединительно-тканные костные дисплазии имеют яркие или «стертые» аномалии развития скелета, которые дают возможность диагностики степени заинтересованности костной и хрящевой ткани по анатомо-топографическому принципу и диспластикоэзависимым нарушениям костно-мышечной системы [5, 11].

Дисплазия тазобедренных суставов у детей и ее осложнения в виде подвывиха и вывиха тазобедренного сустава, как крайнего проявления гипермобильного синдрома, является объектом пристального изучения специалистов в последние годы [12, 13]. Дисплазия тазобедренных суставов характеризуется как уникальная онтогенетическая патология с преобладанием нарушений развития одного или нескольких компонентов тазобедренного сустава с массивом параартикулярных тканей, имеющая вариабельность клинко-рентгенологической картины и тенденции к закономерному прогрессированию [14].

В медицинской практике врача-ортопеда наиболее приемлемой, на наш взгляд, является клинко-рентгенологическая классификация данной патологии, основанная на выделении четырех типов дисплазии тазобедренного сустава [9]:

— первый тип, с преобладанием тазового компонента патологии, характеризуется диспластическими

**Ответственный автор** — Сертакова Анастасия Владимировна.  
Тел.: 89272240280.  
E-mail: anastasiya-sertakova@yandex.ru

изменениями вертлужной впадины; впадина мелкая, глубина ее значительно снижена, свод впадины короткий; отклонения от нормы проксимального отдела бедра незначительны или отсутствуют;

— второй тип, с преобладанием бедренного компонента патологии, предстает как избыточная анте-торсия или вальгусная деформация шейки бедра; вертлужная впадина поражена незначительно или ее развитие соответствует нормальным показателям;

— третий тип связан с наличием выраженных отклонений как со стороны вертлужной впадины, так и со стороны бедренного компонента сустава, часто каждый из компонентов тазобедренного сустава при данном типе дисплазии может отличаться крайней степенью недоразвития;

— четвертый тип характеризуется многоплоскостной деформацией бедра.

Известно достаточное количество работ, посвященных изучению клинических признаков на ранней и поздней стадиях патологического процесса, приводящего к полному разрушению тазобедренного сустава [12, 15]. Важная роль в манифестации и прогрессировании клинических проявлений дисплазии тазобедренных суставов отводится характерным особенностям деградации компонентов нормально функционирующей соединительной ткани, в частности гиалинового хряща и субхондральной кости [15].

В составе соединительной ткани человека, в частности в ее таких разновидностях, как гиалиновый хрящ и субхондральная кость, коллагеновые структуры являются самыми представительными компонентами, образующими сложную иерархическую организацию [16]. Морфологическим признаком коллагеновых волокон служит электронно-микроскопическое изображение коллагеновой фибриллы в продольной проекции с точной повторяемостью по ее длине одинаковых участков (периодов) протяженностью в 60–70 нм, внутри которых асимметрично расположены тонкие поперечные нити [16].

В настоящее время известно несколько десятков видов коллагенов [17]. В состав гиалинового хряща входит коллаген II типа, а субхондральной кости — коллаген I типа. Данные виды коллагеновых структур получили название «классических» коллагенов, относящихся к волокнообразующему (фибрилярному) семейству, главным признаком для которых является присутствие в макромолекуле большого непрерывного домена, состоящего из трех линейных полипептидных цепей, имеющих строение спирали  $\alpha$ -типа, свитых в жесткую тройную спираль [17].

Известны отличительные особенности данных коллагенов: непрерывность спирального домена и поперечная исчерченность образуемых ими фибрилл. В структуре  $\alpha$ -полипептидных цепей коллагена важная роль принадлежит таким аминокислотным остаткам, как глицил, пролил и гидроксипролил, которые влияют на образование внутрицепочечных и внутримолекулярных связей, тем самым стабилизируя третичную структуру. Так, проведенный эксперимент при изучении искусственного негидроксилированного коллагена I типа показал повышенную гибкость (пониженную жесткость) макромолекул [17], что встречается при дисплазии соединительной ткани. Макромолекула коллагена I типа представляет собой гетеротример, две цепи которого являются продуктом экспрессии одного гена, а третья — продуктом экспрессии другого гена. Фибриллы, образованные путем самосборки коллагеновых молекул из полипептидных  $\alpha$ -цепей, обладают высоким преде-

лом прочности при растяжении, и эта прочность еще более увеличивается за счет поперечных интрамолекулярных связей [17].

Изложенные особенности присущи и коллагену II типа, в то же время у него имеется ряд отличительных черт: макромолекула данного коллагена гомотримерна и построена из трех одинаковых полипептидных цепей. Все коллагены синтезируются фибробластами и другими специализированными клетками соединительной ткани [16, 17].

Все коллагеновые элементы соединительной ткани окружены гелеобразной субстанцией (межклеточным веществом), которая обеспечивает сближение элементов и одновременно препятствует их агрегации. Многие авторы определяют ее как интегративно-буферной метаболической средой соединительной ткани [16, 18]. Так, в гиалиновой хрящевой ткани она определяет выраженные упруго-эластические свойства хряща, позволяющие выполнять ему амортизационную функцию, а в костной ткани — плотную структуру, отвечающую за выполнение опорной функции.

Основное вещество является многокомпонентной системой, главными составляющими которой являются гликоконъюгаты (гликопротеины, протеоглики) и вода. Гликоконъюгаты — экспрессируемые белки, макромолекулы которых содержат ковалентно присоединенные к полипептидным цепям углеводные фрагменты большей или меньшей величины. Данные белки принято подразделять на гликопротеины и протеоглики. Гликопротеины содержат небольшие углеводные фрагменты — олигосахариды — разнообразного, часто разветвленного, строения. Общая их масса невелика по сравнению с массой полипептидного компонента. Протеоглики — особый класс гликопротеинов, который наряду с олигосахаридами содержит гликозаминогликаны — линейные, сульфатированные полисахариды, в состав которых входят аминокислоты. У некоторых протеогликанов гликозаминогликановый компонент превалирует над полипептидным [17].

Основное отличие гликопротеинов от других белков заключается в присутствии олигосахаридного фрагмента, который выполняет ряд важных функций. Во-первых, играет роль сигнала, отличающего белки, предназначенные для экспорта из клетки или для использования в качестве интегральных компонентов для цитоплазматической мембраны. Во-вторых, при дефиците олигосахаридов молекула гликопротеина становится излишне восприимчивой к воздействию протеолитических ферментов, что может быстро дезорганизовать соединительную ткань [16]. В-третьих, олигосахаридный фрагмент необходим для того, чтобы макромолекулы гликопротеинов приобрели правильную конформацию. Базовыми гликопротеинами, входящими в состав коллагеновых структур, являются фибронектины, фибулины и матрилины, остеоонектин и остеоопонтин.

Протеоглики — суперсемейство разнообразных гликопротеинов с гликозаминогликановым компонентом, построенным из повторяющихся дисахаридных единиц. Каждая дисахаридная единица состоит из N-ацетилированного глюкозамина или галактозамина и гексуроновой (глюкуроновой) кислоты. Исключение составляет кератансульфат, в котором место глюкуроновой кислоты занимает галактоза. Все гликозаминогликаны содержат гиалуронан и эстерный сульфат — присоединенные сульфатные группы. Сборка каждого гликозаминогликана —

строгое повторение тождественных дисахаридных единиц, но последующие модификации (сульфатирование, десульфатирование и др.) в значительной мере подвержены случайностям. Эти случайности определяются особенностями экспрессии и специфичностью модифицирующих ферментов [17]. Выявлена определенная закономерность между нарушением сульфатирования протеогликанов и наследственными заболеваниями опорно-двигательной системы [17].

Важной составляющей опорных тканей является гиалуронан — гликозаминогликан, построенный из остатков глюкуроновой кислоты и ацетилглюкозамина. Число дисахаридов в составе макромолекулы гиалуронана очень велико и составляет 10 тысяч и более, а соответственно его молекулярная масса превышает 4000 кДа. Функции гиалуронана, единственной макромолекулы матрикса углеводной природы, очень разнообразны: обеспечивает функции пространства, фильтра и смазывания экстрацеллюлярного матрикса [16, 19]; способствует поддержанию гидратации тканей, миграции и адгезии клеток, сигнальной функции [16].

Коллагеновые фибриллы и волокна во всех тканях, кроме костной и хрящевой, стабильны на протяжении всей жизни и разрушаются только при истощении организма. Однако фибробласты, синовиоциты способны запускать процесс синтеза коллагеназы, расщепляющей коллагеновую структуру. В костях и суставах происходит непрерывный процесс распада и синтеза коллагеновых фибрилл, что соответствует функциям данных тканей. Таким образом, для сборки коллагена очень важна правильная скоординированная экспрессия генов с дальнейшей посттрансляционной сборкой фибрилл и их участием в метаболизме [18, 20].

Представления о дисплазии соединительной ткани и нарушенной сборке коллагеновых волокон основываются на достижениях генетики в области исследования молекулярно-генетических основ данной патологии [21, 22].

В настоящее время большинство исследований [23, 13, 6] подтверждают концепцию полигенной природы дисплазии соединительной ткани, когда конкретная клиническая форма ДСТ обусловлена множеством молекулярных и генетических дефектов в образовании полноценных компонентов соединительной ткани и ферментов, участвующих в коллагенообразовании и биосинтезе других молекул соединительной ткани.

При значительной вариабельности клинической картины дисплазии соединительной ткани процесс функционирования гиалинового хряща и субхондральной кости имеет свои характерные и специфические особенности. При дисплазии тазобедренных суставов присутствует повышенная нагрузка на измененный сустав, что проявляется биохимическими, морфологическими изменениями тканевых компонентов сустава. В конечной стадии протекания данного заболевания у детей развивается ранний остеоартроз [1, 18]. Поэтому все изменения, характерные для остеоартроза, имеются при дисплазии тазобедренных суставов.

Первые признаки патологического процесса появляются в гиалиновом хряще на наиболее нагружаемых участках. Визуально хрящ сохраняет целостность, но приобретает в отдельных местах «тусклый» вид и шероховатую поверхность. Атрофируется поверхностная бесклеточная оболочка. Вместо фи-

брилярной организации волокнистой основы появляется волокнистая, таким образом, преобладающим структурным элементом хряща становятся волокна.

Очевидно, это результат изменения фенотипа хондроцитов в сторону синтеза коллагенового белка I типа, конечным надмолекулярным агрегатом которого являются коллагеновые волокна [17, 18]. Таким образом, формируется двухслойный гиалиново-фиброзный хрящ в результате замены фибриллярной основы в поверхностном слое хряща на волокающую [18]. Кроме того, волокна создают более выраженный рельеф, который и становится заметным в виде шероховатостей. Толщина же хряща остается неизменной на данном этапе, поэтому данные превращения не кажутся деструктивными и не диагностируются рентгенологически и клинически. Хондроциты приобретают веретенообразную форму, располагаются чаще индивидуально, редко образуя изогенные группы [18].

По мере прогрессирования процесса хрящ начинает утрачивать свою целостность. Обнаруживаются микротрещины и «узур» как в сохраненном гиалиновом хряще, так и в измененном гиалиново-фиброзном хряще. Наблюдаемое истончение суставного хряща сопровождается его заменой фиброзной соединительной тканью. В результате этого суставная поверхность приобретает бугристый рельеф. Очевидно, что такая структура и измененные ее свойства поверхностной части головки тазобедренного сустава не соответствуют воздействиям механических нагрузок и подвергаются дальнейшему нарушению. На ненагружаемых участках суставных поверхностей деструктивные изменения выражены гораздо меньше [17, 18]. Параллельно с изменениями в гиалиновом хряще наблюдается истончение субхондральной костной пластинки и подлежащих костных балок субхондральной кости. Уменьшается их количество, контуры становятся «размытыми», т.е. появляется своеобразный локальный остеопороз. В отдельных местах субхондральная костная пластинка отсутствует. Такое течение патологического процесса, очевидно, является следствием постепенного «стирания» хряща и плавным увеличением нагрузки на субхондральную кость. Субхондральная кость, оставшаяся без хрящевого покрытия, подвергается дальнейшей деструкции. В первую очередь это относится к ее субхондральной пластинке. На нагружаемой части суставной поверхности появляются точечные отверстия, возможно сообщающиеся с межбалочным пространством. Постепенно количество отверстий увеличивается, они появляются и на ненагружаемой поверхности субхондральной костной пластинки. Одновременно увеличиваются диаметры отверстий, в отдельных местах происходит их слияние и образование кистозных полостей [16, 18]. В межбалочных пространствах, находящихся в непосредственной близости от суставной поверхности, образуется большое количество мелких кровеносных сосудов, что указывает на интенсивный ангиогенез. Волокнистая соединительная ткань, заполняющая межбалочные пространства, выходит на поверхность субхондральной кости, образуя волокнистый слой. В этом слое присутствуют сосуды. Коллагеновые волокна новообразованной соединительной ткани непосредственно переходят в структуру костных балок. В зависимости от условий развития патологического процесса и стимулирующих его факторов эта соединительная ткань может подвергаться дальнейшей деструкции или служить микросредой для образова-

ния дефектов на суставной поверхности хрящевой ткани и костной ткани в межбалочных пространствах [18]. Возможно, что стимулятором неоостеогенеза служат продукты распада субхондральной костной пластинки. В отдельных участках в межбалочных пространствах, заполненных вновь образованной соединительной тканью, встречаются скопления остеокластов. Эти клетки участвуют в резорбции разрушенной субхондральной пластинки и связанных с ней костных балок. Костная ткань формируется в межбалочных пространствах, расположенных в непосредственной близости от суставной поверхности или открывающихся в полость сустава, и заполняет эти пространства. Из нее образуется компактная костная пластинка толщиной до 150–400 мкм, ограничивающая остальную губчатую кость от суставной полости, так называемая зона субхондрального склероза [16, 18].

На периферии суставная поверхность головки образуется частично разрушенным гиалиновым хрящом и новообразованной пластинкой из компактной костной ткани, от которой отходят утолщенные костные балки в глубь губчатой кости с постепенным уменьшением их толщины [17, 18].

На основе волокнистой соединительной ткани, образованной на месте разрушенной субхондральной пластинки, могут возникать очаги хондрогенеза. Образуется гиалиноподобный хрящ, покрытый со стороны суставной полости тонким слоем волокнистой соединительной ткани. В гиалиноподобном хряще обнаруживаются большие скопления изогенных групп хондроцитов, возникших в результате интенсивной пролиферации. В отдельных случаях наблюдается эктопическое образование гиалиноподобного хряща. По данным ряда исследований [15, 18], на фоне дегенерации наблюдается регенерация суставного хряща, порой избыточная, которая проходит параллельно. Структура вновь образованной ткани в данном случае не полностью соответствует гиалиновой хрящевой ткани, что не способствует выполнению его в полной мере амортизационной функции и не обеспечивает нормального функционирования сустава.

Другие авторы [1, 16] предполагают наличие иного варианта развития динамики структуры суставного хряща и субхондральной кости при дисплазии тазобедренных суставов. Он проявляется в относительно грубых повреждениях поверхностного слоя суставного гиалинового хряща, при которых не происходит образование волокнистой соединительной ткани на поверхности хряща. При этом в поверхностном слое хряща отсутствуют клеточные элементы, но в подлежащей верхней части центрального слоя наблюдается выраженная пролиферативная реакция. Несмотря на это, образованные хондроциты не перемещаются за пределы образующего их слоя [16].

Все описанные выше структурные изменения приводят к тому, что головка бедренной кости теряет свою анатомическую форму, деформируется. В ее нижней части появляются валикообразные наплывы. Суставная впадина изменяется в размерах и форме, уплощается. В полости сустава нередко обнаруживаются внутрисуставные тела. Данные образования исключают конгруэнтный характер взаимодействия суставных поверхностей, что в совокупности с утраченными амортизационными свойствами гиалинового хряща усиливает разрушающее действие любых движений, как с нагрузкой, так и без таковой [16, 15, 18].

Индикаторами состояния хрящевой ткани и субхондральной кости при дисплазии соединительной ткани при остеоартрозной дегенерации могут быть маркеры ремоделирования и деградации хрящевой и костной ткани [24, 25]. Динамический процесс роста у детей, начинающийся с формирования мягкотканой модели кости и продолжающийся ростом эпифизеальной пластины кости, сопровождается постоянными процессами костного ремоделирования и деградации [25]. Исследование биохимических маркеров позволяют определить динамический процесс становления костной системы у детей. Актуален поиск ранних (в т.ч. метаболических) маркеров риска формирования различных заболеваний у детей с ДСТ, в частности с дисплазией тазобедренных суставов [26].

Зрелые остеобласты продуцируют щелочную фосфатазу, остеокальцин и проколлагеновые пептиды I типа, которые могут быть использованы для оценки состояния полноценности костной системы [25]. Они экспрессируются в течение всех жизненных циклов костных клеток и отражают способность костной ткани к регенерации. К белковым маркерам костного ремоделирования относятся щелочная фосфатаза, остеокальцин и проколлагеновый пептид I типа [25]. Все биомаркеры имеют тканевую специфичность, различную стабильность и отражают состояние определенного этапа костного ремоделирования у детей. Так, по данным ряда авторов [24, 25], сывороточный остеокальцин относится к специфичным и чувствительным маркерам костного ремоделирования, отражая скачки роста у ребенка. Общий N-терминальный проколлагеновый пептид I типа (PINP) — специфический индикатор синтеза коллагена типа I. Сначала PINP имеет трехмерную структуру (выделенный из трехмерной структуры проколлагена), но очень быстро распадается на мономерные фракции в результате эффекта терминальной деградации. PINP включает в себя две фракции — аминокептид и карбоксипептид, которые отличаются уровнем биологической активности. Проколлагеновый пептид I типа присутствует в большей части коллагена костной ткани. Он также присутствует в коже, сухожилиях и гиалиновом хряще, что снижает его специфичность. Практическое определение данного маркера показало, что обе фракции PINP точно отражают состояние костного ремоделирования, что позволило выделять именно общий PINP [25].

Существует и ряд маркеров костной резорбции, к которым относятся: гидроксипролин и гидроксизин, различные формы пиридиновых сшивок. Данные маркеры являются продуктами деградации коллагена, в частности коллагена костной ткани. Все они циркулируют в кровотоке и экскретируются почками с мочой, где обычно и определяются [26]. Процесс распада коллагена можно оценить по содержанию производных пиридина — лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксизилпиридинолина, которые являются «молекулярными сшивками», стабилизирующими структуру фибрилл коллагена. Высвобождение производных пиридина из костной ткани — достоверный показатель распада зрелого коллагена. Пиридиновые телопептиды-сшивки коллагена I обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью как маркеры костного метаболизма у детей [25].

Большое количество заболеваний костной ткани у детей заставляет разрабатывать нормативные показатели маркеров костного ремоделирования и

деградации у детей [24, 25, 27]. Важную роль в правильном функционировании гиалинового хряща и субхондральной кости играют ростовые факторы.

Ремоделирование костно-суставной системы в процессе ее развития включает в себя ряд определенных событий, таких, как миграция, дифференциация и активация различных клеток и тканей [25]. Развитие микроциркуляторного русла является критическим для поддержания гомеостаза и регенерации живой костной и хрящевой ткани. При нарушениях в системе микроциркуляции происходит неизбежная гибель клеток и деградация ткани [28]. Неоангиогенез в костных и хрящевых структурах происходит на самых ранних этапах органогенеза [29]. Существует ряд определенных факторов, которые контролируют нормальное развитие васкуляризации костной и хрящевой ткани в процессе ангиогенеза на протяжении всей жизни человека [29]. Одними из наиболее важных факторов ангиогенеза являются васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF). Любое нарушение процесса экспрессии ростовых факторов приводит к развитию таких осложнений, как остеонекроз [30, 31]; остеопороз и остеоартрит [30, 32].

Ростовые факторы имеют полипептидную природу и реализуют свои эффекты через специальные рецепторы на поверхности клеток.

Васкулоэндотелиальный фактор роста — гликопротеин с молекулярной массой 46–48 кДа, который существует в различных изоформах. Эффекты VEGF реализуются посредством тирозинкиназных рецепторов VEGFR1 и VEGFR2. Данный фактор роста играет ключевую роль в каскадной реакции образования сосудистого русла [30,31], а также является критическим регулятором физиологического ангиогенеза скелетного роста [30, 32] и ремоделирования костно-суставной системы, регулятором деятельности остеокластов и остеобластов [30–32].

Некоторыми авторами было обнаружено присутствие VEGF в остеоартритическом (диспластическом) суставном хряще [33]. Исследования других авторов [28] обнаружили данный фактор и его рецепторные точки в нормально растущем хряще, который экспрессируется в хондроцитах поверхностного слоя хряща. Это позволяет сделать вывод об исключительно важной роли VEGF в синтезе и ремоделировании хрящевой ткани. Локализация VEGF в поверхностном слое, который отделен от глубже лежащего VEGF-негативного слоя хрящевой ткани, позволяет говорить об уникальной роли данного фактора именно в развитии суставного хряща, помимо его функции ангиогенеза [30]. Поверхностный слой суставного хряща обладает наивысшей пролиферативной активностью и служит основным материалом для регенерации хряща при гипоксических и травматических повреждениях, повреждениях диспластического характера, а также отвечает за аппозиционный рост хрящевой ткани при ее дефектах [31, 32].

В ходе эксперимента рядом авторов [31] обнаружена роль VEGF в формировании краевых разрастаний (остеофитоз) и индукции матрикс-деградирующих катаболических факторов при осложненной дисплазии тазобедренных суставов и остеоартрите. Пространственно-временная экспрессия VEGF осуществляется во все периоды роста гиалиновой хрящевой ткани, приостанавливается в период зрелости хряща и начинает активно проявляться при диспластических, травматических и остеоартритических изменениях хрящевой ткани. Экспрессия ростового

фактора в период роста и дегенерации хряща позволяет предположить их общность в плане продукции VEGF.

Доказано [29, 30] участие VEGF в процессе клеточной пролиферации, стимуляции выработки матричной металлопротеиназы и блокировании выработки тканевого ингибитора металлопротеиназы хондроцитов. Клеточная пролиферация и ремоделирование — важные процессы при нормальной жизнедеятельности и дисплазии соединительной ткани, а следовательно, в развитии артрита. Металлопротеиназы играют существенную роль для ремоделирования матрикса, их экспрессия в гиалиновом хряще увеличивается в период его роста и разрушения [31]. Принимая во внимание данные литературы, можно предположить, что VEGF является связующим звеном процессов пролиферации хрящевой ткани и ремоделирования матрикса хрящевой ткани в течение роста гиалинового хряща и его деградации при диспластических или травматических повреждениях через активацию его клеточных рецепторов [30]. Однако до настоящего времени не изучены молекулярные механизмы действия данного ростового фактора на процессы жизнедеятельности гиалинового хряща.

Семейство FGF-факторов включает около 24 полипептидов, которые кодируются различными генами, состоят из 268–1555 аминокислотных остатков, которые связывают протеогликаны. Только 5 форм FGF (FGF 2, FGF 4, FGF 8, FGF 9 и FGF 10) инициируют рост костно-суставной системы [29]. Эффекты фактора роста фибробластов сходны с эффектами васкулоэндотелиального фактора роста как регулятора ангиогенеза и процесса ремоделирования.

Дисплазия тазобедренных суставов приводит к дефекту развития соединительной ткани, а следовательно, к нарушению процессов эмбриональной и постнатальной васкуляризации и разрушения костно-хрящевых структур. В данной ситуации индуктором ангиогенеза выступают FGF-факторы, которые способствуют пролиферации и дифференциации молодых фибробластов [29, 33], молекулярные механизмы стимуляции ангиогенеза FGF-факторами не известны до настоящего времени [30].

Таким образом, не вызывают сомнений значительные достижения в понимании механизмов развития дисплазии соединительной ткани, и в частности дисплазии тазобедренных суставов, однако вопросы относительно инициации и доклинических процессов развития патологии остаются открытыми. Все больший интерес исследователей направлен на разработку и внедрение в практику малоинвазивных эффективных методов ранней диагностики заболевания, поскольку существующие методы позволяют определить заключительные этапы дисплазии тазобедренных суставов. К перспективным методам ранней диагностики можно отнести исследования маркеров ремоделирования и деградации костно-хрящевых структур, а также оценку цитокинового статуса как маркера ангиогенеза и стимулятора хондрогенеза. Кроме того, недостаточно изучена роль ростовых факторов в прогрессировании инконгруэнтности костной структуры тазобедренных суставов. Все это побуждает к поиску скрининговых, высокочувствительных и специфичных методов диагностики и прогнозирования диспластических изменений тазобедренных суставов у детей. Выявление признаков первичной альтерации гиалинового хряща и субхондральной кости на фоне угнетения ангиогенеза позволит более рационально подойти к вопро-

су тактики лечения данной патологии у детей, тем самым замедлить или предотвратить прогрессирование заболевания, а также открыть новые возможности лечения больных с патологией тазобедренных суставов.

### Библиографический список

1. Беляева О.В., Вишневецкая О.И. Синдром системной дисплазии соединительной ткани у детей с бронхолегочной патологией // Вестник РГМУ. 2005. № 3 (42). С. 121–122.
2. Викторова И.А., Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани в практике врача первичного звена. Омск: ОмГМА. 2006. 200 с.
3. Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: ИД «Заславский», 2009. 361 с.
4. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007. 80 с.
5. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб., 2009. 722 с.
6. Distinct missense mutations of the FGFR3 Lys 650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype/G.A. Bellus, E.B. Spector, P.W. Speiser // Amer. J. Hum. Genet. 2000. № 67. P. 1411–1421.
7. Гипермобильный синдром: клинические проявления, дифференциальный диагноз, подходы к терапии/Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 3. С. 70–75.
8. Глотов А.В., Миниевич О.Л. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней // Омский науч. вестн. 2005. № 1 (30). С. 107–110.
9. Ахтямов И.Ф., Соколовский О.А. Хирургическое лечение дисплазии тазобедренного сустава. Казань, 2008. 371 с.
10. Шестакова М.Д., Кадурин Т.И. Наследственная дисплазия соединительной ткани (MASS-синдром) у ребенка // Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии. 2000. № 5. С. 45–46.
11. Alarcon G. S. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease // Baillieres Best Practice Clin. Rheumatol. 2000. № 14 (1). P. 125–137.
12. Басков В.Е., Балабовко А.Э. Клинико-морфологические особенности диспластического маргинального вывиха у детей // Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: матер. науч.-практ. конф. детских травматологов-ортопедов России. СПб., 2005. С. 191–193.
13. Mitchell P.D., Redfern R.C. Brief communication: Developmental dysplasia of the hip in medieval London // Amer. J. Phys. Anthropol. 2011. № 144 (3). P. 479–484.
14. Баиндурашвили А.Г., Камоско М.М. Медицинские и организаторские проблемы диспластического коксартроза // Актуальные проблемы детской травматологии и ортопедии. СПб., 2007. С. 303–305.
15. Слуцкий Л.И. Опорные ткани и сустав — биохимия и функция. Рига: Академ. изд-во Латв. ун-та, 2006. 412 с.
16. Денисов-Никольский Ю.И., Омеляненко Н.П., Мионов С.П., Матвейчук И.В. Костная ткань: структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов // Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии. М., 2005. С. 335–336.
17. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)/под ред. С.П. Мионова. М: Известия. 2009. Т.1 С. 112–128.
18. Афанасьев Ю.И., Омеляненко Н.П. Соединительные ткани: руководство по гистологии. Т. 1/под ред. Р.К. Данилова, В.Л. Быкова. СПб.: Спец. Лит., 2001. С. 249–284.
19. Денисов-Никольский Ю.И., Мионов С.П., Омеляненко Н.П., Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии. М., 2005. С. 301–332.
20. Habuchi H., Habuchi O., Kimata K. Sulfation pattern in glycosaminoglycans: does it have a code? // Glycoconj. J. 2004. Vol. 21, № 1–2. P. 47–52.
21. Collagen, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPS human Achilles tendon rupture/E. Karousou, M. Ronga, D. Vigetti [et al.] // Clin. Orthop. Rel. Res. 2008. P. 19–20.
22. Cohen Jr. The New Bone Biology: Pathological, Molecular, and Clinical Correlates // Amer. J. of Med. Gen. 2006. Part A. Vol. 140. P. 2646–2706.

23. Type IX collagen gene mutations can result in multiple epiphyseal dysplasia that is associated with osteochondritis dissecans and a mild myopathy/G.C. Jackson, D. Marcus-Soekarman, I. Stolte-Dijkstra [et al.] // Amer. J. of Med. Genetics. 2010. Part A. Vol. 152, № 4. P. 863–869.

24. Cohen M.M. Jr. Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives // Amer. J. Med. Genet. 2002. № 112. P. 304–313.

25. Isoforms of bone alkaline phosphatase: characterisation and origin in human trabecular and cortical bone/P. Magnusson, L. Larsson, M. Magnusson [et al.] // J. Bone Miner. Res. 1999. № 14. P. 1926–1933.

26. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years/M. Rauchenzauner, A. Schmid, P. Heinz-Erian [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92 (2). P. 443–449.

27. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis // Matrix Biol. 2003. Vol. 22, № 1. P. 15–24.

28. Olin A.L., Mörgelin M., Sasaki T. The proteoglycans aggrecan and versican form networks with fibulin-2 through their lectin domain binding // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, № 2. P. 1253–1261.

29. O'Connor W.J., Botti T., Khan S.N., Lane J.M. The use of growth factors in cartilage repair // Orthop. Clin. North. Amer. 2000. № 31. P. 399–410.

30. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nat. Med. 2000. № 6. P. 389–395.

31. Krishna Lingaraj, Wilson Wang. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is Expressed During Articular Cartilage Growth and Re-expressed in Osteoarthritis // Annals Academy of Medicine. 2010. Vol. 39, № 5. P. 23–28.

32. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? // Osteoarthritis Cartilage. 2008. № 16. P. 279–286.

33. Trippel S.B. Growth factor inhibition: potential role in the etiopathogenesis of osteoarthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2004. Vol. 427. P. 47–52.

### References

1. Beljaeva O.V., Vishnevskaja O.I. Sindrom sistemnoj displazii soedinitel'noj tkani u detej s bronholegocnoj patologiej // Vestnik RGMU. 2005. № 3 (42). S. 121–122.
2. Viktorova I.A., Nechaeva G.I. Displazija soedinitel'noj tkani v praktike vracha pervichnogo zvena. Omsk: OmGMA. 2006. 200 s.
3. Evtushenko S.K., Lisovskij E.V., Evtushenko O.S. Displazija soedinitel'noj tkani v nevrologii i pediatrii. Doneck: ID «Zaslavskij», 2009. 361 s.
4. Zemcovskij Je.V. Displasticheskie fenotipy. Displasticheskoe serdce. SPb.: Ol'ga, 2007. 80 s.
5. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani. SPb., 2009. 722 s.
6. Distinct missense mutations of the FGFR3 Lys 650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype/G.A. Bellus, E.B. Spector, P.W. Speiser // Amer. J. Hum. Genet. 2000. № 67. P. 1411–1421.
7. Giperomobil'nyj sindrom: klinicheskie projavlenija, differencial'nyj diagnost, podhody k terapii/N.G. Pravdjuk, N.A. Shostak // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2008. № 3. S. 70–75.
8. Glotov A.V., Minievich O.L. Sosudisto-trombocitarnyj gemostaz pri displazii soedinitel'noj tkani i zabolevanijah, associirovannyh s nej // Omskij nauch. vestn. 2005. № 1 (30). S. 107–110.
9. Ahtjamov I.F., Sokolovskij O.A. Hirurgicheskoe lechenie displazii tazobedrennogo sustava. Kazan', 2008. 371 s.
10. Shestakova M.D., Kadurina T.I. Nasledstvennaja displazija soedinitel'noj tkani (MASS-sindrom) u rebenka // Ros. Vestn. perinatologii i pediatrii. 2000. № 5. S. 45–46.
11. Alarcon G. S. Unclassified or undifferentiated connective tissue disease // Baillieres Best Practice Clin. Rheumatol. 2000. № 14 (1). P. 125–137.
12. Baskov V.E., Balabovko A. Je. Kliniko-morfologicheskie osobennosti displasticheskogo marginal'nogo vyviha u detej // Aktual'nye voprosy detskoj travmatologii i ortopedii: mater. nauch.-prakt. konf. detskih travmatologov-ortopedov Rossii. SPb., 2005. S. 191–193.

13. Baidurashvili A.G., Kamosko M.M. Medicinskie i organizatorskie problemy displasticheskogo koksartroza // Aktual'nye problemy detskoj travmatologii i ortopedii. SPb., 2007. S. 303–305.
14. Mitchell P.D., Redfern R.C. Brief communication: Developmental dysplasia of the hip in medieval London // Amer. J. Phys. Anthropol. 2011. № 144 (3). P. 479–484.
15. Sluckij L.I. Opornye tkani i sustav — biohimija i funkcija. Riga: Akadem. izd-vo Latv. un-ta, 2006. 412 s.
16. Denisov-Nikol'skij Ju.I., Omel'janenko N.P., Mironov S.P., Matvejchuk I.V. Kostnaja tkan': strukturno-funkcional'naja harakteristika ee osnovnyh komponentov // Aktual'nye problemy teoreticheskoj i klinicheskoj osteoartologii. M., 2005. S. 335–336.
17. Omel'janenko N.P., Sluckij L.I. Soedinitel'naja tkan' (gistofiziologija i biohimija)/pod red. S.P. Mironova. M: Izvestija. 2009. T.1 S. 112–128.
18. Afanas'ev Ju.I., Omel'janenko N.P. Soedinitel'nye tkani: rukovodstvo po gistologii. T. 1/pod red. R.K. Danilova, V.L. Bykova. SPb.: Spec. Lit., 2001. S. 249–284.
19. Denisov-Nikol'skij Ju.I., Mironov S.P., Omel'janenko N.P., Matvejchuk I.V. Aktual'nye problemy teoreticheskoj i klinicheskoj osteoartologii. M., 2005. S. 301–332.
20. Habuchi H., Habuchi O., Kimata K. Sulfation pattern in glycosaminoglycans: does it have a code? // Glyconj. J. 2004. Vol. 21, № 1–2. P. 47–52.
21. Collagen, proteoglycans, MMP-2, MMP-9 and TIMPS human Achilles tendon rupture/E. Karousou, M. Ronga, D. Vigetti [et al.] // Clin. Orthop. Rel. Res. 2008. P. 19–20.
22. Cohen Jr. The New Bone Biology: Pathological, Molecular, and Clinical Correlates // Amer. J. of Med. Gen. 2006. Part A. Vol. 140. P. 2646–2706.
23. Type IX collagen gene mutations can result in multiple epiphyseal dysplasia that is associated with osteochondritis dissecans and a mild myopathy/G.C. Jackson, D. Marcus-Soekarman, I. Stolte-Dijkstra [et al.] // Amer. J. of Med. Genetics. 2010. Part A. Vol. 152, № 4. P. 863–869.
24. Cohen M.M. Jr. Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives // Amer. J. Med. Genet. 2002. № 112. P. 304–313.
25. Isoforms of bone alkaline phosphatase: characterisation and origin in human trabecular and cortical bone/P. Magnusson, L. Larsson, M. Magnusson [et al.] // J. Bone Miner. Res. 1999. № 14. P. 1926–1933.
26. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years/M. Rauchenzauner, A. Schmid, P. Heinz-Erian [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92 (2). P. 443–449.
27. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis // Matrix Biol. 2003. Vol. 22, № 1. P. 15–24.
28. Olin A.L., Mörgelin M., Sasaki T. The proteoglycans aggrecan and versican form networks with fibulin-2 through their lectin domain binding // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, № 2. P. 1253–1261.
29. O'Connor W.J., Botti T., Khan S.N., Lane J.M. The use of growth factors in cartilage repair // Orthop. Clin. North. Amer. 2000. № 31. P. 399–410.
30. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis // Nat. Med. 2000. № 6. P. 389–395.
31. Krishna Lingaraj, Wilson Wang. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is Expressed During Articular Cartilage Growth and Re-expressed in Osteoarthritis // Annals Academy of Medicine. 2010. Vol. 39, № 5. P. 23–28.
32. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? // Osteoarthritis Cartilage. 2008. № 16. P. 279–286.
33. Trippel S.B. Growth factor inhibition: potential role in the etiopathogenesis of osteoarthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2004. Vol. 427. P. 47–52.