

© ЯБЛОНСКАЯ К.П., 2019

Яблонская К.П.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРТРИТОВ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 119049, Москва

Артриты у детей – это группа заболеваний, с которыми встречаются различные специалисты. В большинстве случаев первичный диагностический поиск начинается педиатром. Диагноз артрит тазобедренного сустава подразумевает множество патологий. В статье рассмотрены основные аспекты эпидемиологии, этиологии и патогенеза таких разновидностей артрита, как септический, транзиторный, реактивный и артрит при ортопедических патологиях.

Ключевые слова: септический артрит; транзиторный артрит; реактивный артрит; тазобедренный сустав; обзор.

Для цитирования: Яблонская К.П. Этиология и патогенез артритов тазобедренного сустава у детей. *Детская хирургия*. 2019; 23(5): 270-275. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-5-270-275>

Для корреспонденции: Яблонская Ксения Петровна, врач-педиатр «19 Педиатрического отделения сочетанной патологии» ГБУЗ г. Москвы «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, г. Москва. E-mail: kyablonskaya@morozdgkb.ru

Yablonskaya K.P.

THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HIP JOINT ARTHRITIS IN CHILDREN. A LITERATURE REVIEW

Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, 119049, Russian Federation

Arthritis in children is a group of diseases that are encountered by various specialists. It is a pediatrician, who starts the diagnostic search, in most cases. The definition "arthritis of the hip joint" implies a number of pathologies. In the article, the researcher discusses the basic aspects of epidemiology, etiology and pathogenesis of such forms of arthritis as septic, transient, reactive as well as the arthritis in orthopedic pathologies.

Key words: septic arthritis, transient arthritis, reactive arthritis, hip joint, review.

For citation: Yablonskaya K.P. The etiology and pathogenesis of hip joint arthritis in children. A literature review. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2019; 23(5): 270-275. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-5-270-275>

For correspondence: Kseniya Yablonskaya, pediatrician of the 19th department of combined pathology, Morozov Children's Clinical Hospital. 119049 Moscow, Russian Federation. E-mail: kyablonskaya@morozdgkb.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: May 21, 2019

Accepted: September 30, 2019

Актуальность

Артриты у детей – это группа заболеваний, с которыми встречаются различные специалисты. В большинстве случаев первичный диагностический поиск начинается педиатром. Доля диагностических ошибок при поражении тазобедренного сустава достигает 50% [1]. Дифференциальная диагностика гнойного (септического) артрита тазобедренного сустава с такой патологией, как транзиторный синовит тазобедренного сустава, продолжает представлять проблему для клиницистов. Сложность заключается в схожести клинической картины в первые дни заболевания, отсутствии специфических лабораторных тестов для дифференциальной диагностики этих заболеваний. При недиагностированной инфекции в тазобедренном суставе не назначается своевременное и надлежащее лечение, что увеличивает риск осложнений – быстрого разрушения сустава, сепсиса и даже смерти [2]. Тогда как транзиторный синовит можно устранить с помощью симптоматического обезболивания. В большинстве случаев специфического лечения не требуют и реактивные артриты с иммуноопосредованным механизмом развития. Рецидив транзиторного синовита может указывать на болезнь Пертеса. Это ещё одна группа артритов, которая встречается при ортопедических патологиях, оставление без внимания которой ведет к инвалидизации детского населения.

Этиология

Среди артритов тазобедренного сустава можно выделить инфекционный артрит (гнойный, септический артрит), постинфекционный артрит (реактивный артрит, транзиторный синовит).

Во многих работах подчеркивается лидирующая роль золотистого стафилококка, причем как MSSA, так и MRSA, в возникновении гнойного артрита тазобедренного сустава, или как его называют в зарубежных источниках – септического артрита [3–5].

Ранее *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* и стрептококки группы А были наиболее распространенными причинами инфекционного артрита у детей. Общая заболеваемость *H. influenzae* как причина септического артрита снизилась из-за проводимой в настоящее время вакцинации против *H. influenzae* типа b (Hib). Среди первых исследователей такую тенденцию отметили De Jonghe M. и G. Glaesener в 1995 г. [6]. В 1997 г. S. G. Bowerman, и N. E. Green рассмотрели 165 случаев острого гематогенного остеомиелита и септического артрита, лечившегося в годы до и после появления вакцины против Hib, и продемонстрировали снижение почти до нулевого уровня зарегистрированных Hib-инфекций [6].

Вместе с тем ряд авторов высказывали предположение, что *Kingella kingae*, представитель нормальной флоры верхних дыхательных путей, сможет занять место

Критерии спондилоартритов В. Amor (1995 г.)

Показатель	Описание	Балл
А. Клинические или анамнестические признаки	Боль в поясничной области в течение ночи или утренняя скованность поясничного отдела позвоночника	1
	Асимметричный олигоартрит	2
	Боль в ягодице	1
	при переменной боли в правой или левой ягодице	2
	Сосискообразные пальцы на кистях и стопах	2
	Боль в пятке	2
	Ирит	2
	Негонококковый уретрит или цервицит, сопровождающий или в течение 1 мес до начала артрита	1
	Острая диарея, сопровождающая или в течение 1 мес до начала артрита	1
В. Рентгенологические признаки	Наличие или предшествующий псориаз, баланит или воспалительная болезнь кишечника (язвенный колит или болезнь Крона)	2
	Сакроилит (двусторонний, II стадии; односторонний, III–IV стадии)	3
С. Генетический фон	Наличие HLA-B27 или наличие в семейном анамнезе анкилозирующего спондилита, синдрома Рейтера, увеита, псориаза или хронической энтероколонии	2
Д. Ответ на лечение	Уменьшение жалоб на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течении 48 ч или рецидив боли менее чем через 48 ч, если применение НПВП прекращено	2

Примечание. Заболевание будет считаться спондилоартритом, если сумма баллов критериев составляет не менее 6.

H. influenzae, особенно у пациентов младше 2 лет [6]. О роли *Kingella kingae* как возбудителя гнойных артритов у детей говорят в своих работах Vázquez M.A., Palacián M.P. [7]. *Kingella kingae* обладает низкой патогенностью в области верхних дыхательных путей. Но при предшествующих респираторных процессах этот возбудитель способен к системному распространению с проявлением инфекции костей и суставов, главным образом у детей в возрасте до 5 лет.

Markus Pääkkönen, Heikki Peltola отмечают, что не всегда удается идентифицировать микроорганизм, но при положительном посеве на первом месте среди возбудителей остеоартикулярной инфекции остается золотистый стафилококк, за которым следуют *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* тип b (Hib). Упоминают о роли *Kingella kingae*, как о распространенной причине септических артритов и остеомиелитов. Как и другие исследователи, они отмечают и тот факт, что современные вакцины привели к снижению заболеваемости Hib и пневмококком в некоторых странах [8].

C. Calvo, E Núñez [9] в 2016 г. исследовали большую когорту острой остеоартикулярной инфекции в Испании и получили положительный высеv у 246 пациентов с подтвержденным остеомиелитом и септическим артритом: *Staphylococcus aureus* был наиболее встречаем в 63% случаев, на втором месте *Kingella kingae* (15%) и далее *Streptococcus pyogenes* (9%).

R.F Murphy, L. Plumblee [5] в 2018 г. ретроспективно обследовали 139 пациентов, перенесших артритомию по поводу предполагаемого септического артрита тазобедренного сустава в течении десятилетнего периода. Наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus* (устойчивый к метициллину MRSA 27, чувствительный к метициллину-25).

В своей работе N.I. Montgomery, H.R. Epps [10] (2017 г.) к распространенным возбудителям септического артрита у детей отнесли *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Kingella kingae*.

A. Erbay, O.Ergonul и соавт. [11] призывают не забывать и о редких причинах септических артритов тазобедренных суставов у детей, таких как сальмонеллезная инфекция. В группе риска находятся дети до 5 лет, дети с иммунодефицитом. Кроме того, у детей с серповиднокле-

точной анемией и новорожденных остеоартикулярную инфекцию могут вызывать *Streptococcus agalactiae* [8]. У новорожденных *S. aureus* также является основным возбудителем септических артритов, выделяется *Streptococcus* группы В, существует риск заражения грамотрицательной кишечной флорой. [10].

В зарубежной литературе существует понятие транзиторного синовита. Транзиторный синовит признан наиболее распространенной причиной острой боли в бедре у детей в возрасте от 3 до 10 лет. Транзиторный синовит, как следует из названия, представляет собой острое временное воспаление синовиальной оболочки, которое характеризуется болью в суставах. Точная причина состояния остается неизвестной. Есть некоторые доказательства, связывающие транзиторный синовит с вирусной инфекцией. Часто предшествующая инфекция верхних дыхательных путей может быть предрасполагающим фактором [12, 13]. У многих пациентов в анамнезе есть травма, которая также относится к предрасполагающим факторам.

K. Kastrissianakis, T.F. Beattie в своем исследовании доказывают, что транзиторный синовит ассоциируется с симптомами гастроэнтерита и инфекцией верхних дыхательных путей [14]. Christine C. Whitelaw, Steve S. Bhimji [15] упоминают поствакцинные или опосредованные лекарством, или аллергической предрасположенностью факторы в развитии транзиторных синовитов.

Помимо транзиторного синовита существует и группа заболеваний, объединённых под названием «реактивные артриты». Реактивный артрит представляет собой иммуноопосредованный синовит, возникающий в результате медленных бактериальных инфекций и показывающий внутрисуставную стойкость жизнеспособных, некультивируемых бактерий и/или иммуногенных бактериальных антигенов, синтезируемых метаболически активными бактериями, находящимися в суставе и/или в другом месте тела. Механизмы, которые приводят к развитию реактивных артритов, являются сложными и в основном включают взаимодействие между артритогенным агентом и предрасположенным хозяином.

Для постановки диагноза реактивного артрита можно использовать два набора критериев: критерии Amor (табл. 1) и критерии Европейской группы по изучению

Таблица 2

Критерии Европейской исследовательской группы по изучению спондилоартритов (ESSG), 1991 г.

Боль в спине воспалительного характера или синовит (асимметричный или преимущественно в нижних конечностях) в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:
Позитивный семейный анамнез
Псориаз
Хроническое воспалительное заболевание кишечника
Уретрит, цервицит, острая диарея за 1 мес до артрита
Перебегающая боль в ягодицах
Энтезопатия
Сакроилеит

спондилоартритов (табл. 2). Несмотря на то, что они изучаются как критерии классификации, они полезны и пригодны в качестве диагностических критериев [16, 17].

Реактивный артрит входит в группу спондилоартритов. В.Амог [17] предложил следующее его определение, учитывая свои разработанные критерии: Реактивный артрит – заболевание, при котором имеется 6 и более признаков из приведенного выше списка, в том числе пункт 7 или пункт 8 (см. табл. 1).

На III Международном совещании по реактивным артритам в 1995 г. в Берлине принята классификация, делящая реактивные артриты на две группы – на постэнтероколитические (иерсинии, сальмонеллы, кампилобактерии, шигеллы) и урогенитальные (хламидия трахоматис, уреаплазмы) [18]. Также были предложены диагностические критерии для реактивного артрита:

1) типичный периферический артрит (преимущественно нижняя конечность, асимметричный олигоартрит) и свидетельство предшествующей инфекции (когда в течение предшествующих 4 нед имела место явная клиническая диарея или уретрит, лабораторное подтверждение желательное, но не обязательно; когда не было явной клинической инфекции, необходимо лабораторное подтверждение инфекции);

2) лабораторные тесты на предшествующую инфекцию включают положительные культуры стула, обнаружение *C. trachomatis* в первой порции утренней мочи или мочеполового тампона, антитела против иерсиний, сальмонелл, кампилобактера, антитела IgG, IgM и IgA к *C. trachomatis* и обнаружение хламидийной ДНК в суставе с помощью ПЦР.

Критериями исключения для реактивных артритов признаны пациенты с другими известными причинами моно- или олигоартрита, в том числе другие спондилоартропатии, септический артрит, болезнь Лайма и стрептококковый артрит.

По данным отечественных авторов, частота наличия инфекций у детей, которые предшествуют реактивному артриту, составляет 70,9% [19], а постстрептококковые, поствирусные, артрит Лайма объединены термином «артриты, связанные с инфекцией», в эту группу не входит септический, гнойный артрит [20].

Группа ортопедических артритов представлена такими заболеваниями тазобедренного сустава, как аваскулярный некроз головки бедренной кости, болезнь Легга-Кальве-Пертеса, юношеский эпифизиолиз, соха magna. Все эти заболевания связаны с воздействием на суставную поверхность хряща вертлужной впадины, головки бедренной кости. Воспаление здесь носит асептический характер, и развитие заболевания обусловлено развитием дисконгруэнтности сустава.

Т.И. Тихоненко [21], изучив 172 клинических случая, отмечает травму как предшествующий фактор в развитии аваскулярного некроза головки бедренной кости среди детей старшей возрастной группы.

Эпидемиология

Около 50% детей с септическим артритом тазобедренного сустава моложе 2 лет [22]. Показано, что у мальчиков он встречается в 2 раза чаще, чем у девочек [8, 22]. У детей с ослабленным иммунитетом, серповидноклеточной анемией или гемофилией вероятность развития гнойного артрита тазобедренного сустава выше, чем у других детей [22].

В.А. Клименко, В.М. Савво (2014 г.) [23] в своей работе при исследовании 150 больных с реактивными артритом выяснили, что поражение тазобедренных суставов преобладало у детей дошкольного (1–6 лет) возраста – 41,7%. У детей средней группы (7–10 лет) поражение тазобедренных суставов встречалось у 24%. У детей же старшей возрастной группы (11–17 лет) поражение тазобедренных суставов отмечалось только у 5,9%. Ряд авторов указывает, что у детей дошкольного возраста с реактивными артритом отмечено преобладание поражения одного тазобедренного сустава [23, 24]. А.Д. Писарева, Е.В. Матвиенко при исследовании 21 пациента также отмечают, что реактивный артрит тазобедренных суставов в их исследовании встречается достоверно чаще у детей дошкольного возраста ($p < 0,05$) [24].

Транзиторный синовит обычно поражает детей в возрасте от 3 до 10 лет, но есть сообщения о 3-месячном младенце, а также о взрослых [25]. Это относительно распространенное заболевание, которое встречается чаще у мальчиков (примерно 2:1) [12]. В своей работе В. Liberman, А. Nerman (2013 г.) отметили, что среди 231 ребенка, включенных в исследование, 52 (22,5%) пациента были девочками и 172 (77,5%) – мальчиками [26]. Исследователи немного чаще отмечают правостороннее поражение, что не исключает и двусторонний транзиторный синовит [15].

В систематическом обзоре зарубежной литературы Sylvana S. Asche, Rogier M. van Rijn показали, что у 20–50% детей со вторым эпизодом транзиторного синовита поражается противоположный тазобедренный сустав [12]. При сохранении симптомов транзиторного синовита более 1 мес возрастает вероятность развития болезни Легга-Пертеса. Частота рецидивов транзиторных синовитов составляет от 0 до 26,3%. При длительном наблюдении у 0–10% детей с диагнозом транзиторный синовит развилась болезнь Легга-Пертеса [12].

Группа ортопедических артритов в большинстве случаев встречается в возрасте от 4 до 10 лет. Возрастной диапазон похож на транзиторный синовит (3–10 лет), но, в отличие от септического артрита, он чаще встречается у детей старшего возраста (6–8 лет) [13].

Патогенез

Патогенез септического/гнойного артрита. У новорожденных и детей грудного возраста остеомиелит сопутствует артриту. Попадая в кость гематогенным путем, стафилококк, благодаря особенностям кровоснабжения метаэпифизарной границы у детей до 1 года, распространяется на ростковую зону и эпифиз, а оттуда в сустав, вызывая развитие клиники острого гнойного артрита.

Патогенез острого септического артрита без эпифизарного остеомиелита является многофакторным и зависит от взаимодействия иммунного ответа хозяина и патогенного микроорганизма. Поскольку *S. aureus* был тщательно

изучен с точки зрения его роли при септическом артрите и является причиной большинства случаев во многих странах, то корректно использовать этот вид бактерий в качестве типичного патогена.

Гематогенное распространение бактерий в тазобедренном суставе является наиболее распространенным механизмом развития септического артрита у детей [22]. Первоначальным очагом разрушения сустава обычно является соединение хряща и синовиальной оболочки с образованием паннуса и последующим разрушением хряща и кости [27].

Синовиальная мембрана сустава не имеет ограничивающей базальной пластинки под хорошо васкуляризованным синовием, что позволяет легко проникать гематогенным бактериям. После проникновения в сустав бактерии оказываются в замкнутом пространстве, где реологические свойства суставной жидкости содействуют бактериальной адгезии и колонизации микроорганизмов. При травме в анамнезе в процессе заживления синтезируются белки внеклеточного матрикса (например, фибронектин), которые также могут способствовать прикреплению бактерий и развитию инфекции.

Присоединение *S. aureus* к суставному внеклеточному матриксу опосредуется микробным поверхностным компонентом, распознающим молекулы адгезивного матрикса. К факторам вирулентности золотистого стафилококка, ответственным за первоначальное прикрепление *S. aureus* в суставах, относятся адгезины ClfA и B, fnb A и B.

Обсуждается роль биопленок, представляющих собой сообщества бактериальных клеток, присутствующих на поверхности. Они удерживаются вместе с матрицей внеклеточных веществ как бактерий, так и хозяина. Имплантированные медицинские устройства были описаны как характерная поддержка для этих бактериальных колоний. Было высказано предположение, что суставные структуры могут также служить поддержкой для роста этих бактериальных сообществ [27].

После колонизации сустава бактерии могут быстро размножаться и активировать острый воспалительный ответ [6]. Как только бактерии прилипают к костному матриксу и колонизируют его, они вырабатывают несколько факторов вирулентности, таких как протеазы, которые могут разрушать компоненты матрикса. Синовиум отвечает пролиферативной гиперплазией слизистой оболочки, отмечается приток воспалительных клеток [28].

Одним из отличительных признаков септического артрита является массивное воспаление, которое предшествует эрозии хряща и кости. Локальная бактериальная пролиферация сопровождается быстрым привлечением в очаг полиморфноядерных гранулоцитов и активированных макрофагов, за которыми следуют Т-клетки [27].

Первоначально воспалительные цитокины хозяина, включая интерлейкин 1-β (IL-1β) и интерлейкин 6 (IL-6), выделяются в суставную жидкость синовиальными клетками [28]. Эти цитокины активируют высвобождение белков острой фазы (например, С-реактивного белка) из печени, которые связываются с бактериальными клетками и тем самым способствуют опсонизации и активации системы комплемента.

Фагоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, хемотаксически мигрируют в зараженный сустав, направляемые градиентами бактериальных продуктов, проявляющих хемотаксическую активность, и медиаторами иммунного ответа [28].

Фагоцитоз бактерий макрофагами, синовиоцитами и полиморфноядерными клетками происходит и связан с высвобождением других воспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), IL-8

и колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов. Это происходит в дополнение к повышению уровня IL-1 и IL-6, которые уже присутствуют.

Цитокины, высвобождаемые из макрофагов, такие как TNF-α, IL-1β и IL-6, являются одними из основных участников тяжелого воспаления, которое предшествует разрушению хряща и кости во время септического артрита. Эти молекулы стимулируют дифференцировку остеокластов и резорбцию кости синергическим образом. При этом они играют важную роль в защите хозяина от инфекционного агента [27].

Процесс фагоцитоза нейтрофилов запускает синтез ряда хемокинов, которые привлекают дополнительные нейтрофилы, модулируют последующие реакции нейтрофилов и координируют ранние реакции других типов клеток, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты, обеспечивая тем самым важную связь между врожденными и приобретенными иммунными ответами [28]. Нейтрофилы производят пептиды и белки, которые прямо или косвенно ведут к гибели микробов.

Также была доказана способность нейтрофилов производить нейтрофильные внеклеточные ловушки (сети), содержащие деконденсированный хроматин, связанные гистоны, азурофильные гранулярные белки и цитозольные белки. Они обладают способностью связываться и уничтожать различные патогены, включая *S. aureus* [30].

Активированные макрофаги проникают в сустав немного позже нейтрофилов, и за ними следуют Т-лимфоциты [28].

Как только нейтрофилы выполняют свою антимикробную функцию, они умирают по встроенной программе смерти клеток. Однако апоптоз не только уменьшает количество присутствующих нейтрофилов, но и дает сигналы, которые отменяют дальнейший набор нейтрофилов [28].

Массивная инфильтрация нейтрофилов в инфицированный сустав может способствовать разрушению хряща и кости за счет высвобождения свободных радикалов, бактериальных и тканеразрушающих ферментов, включая продукты комплекса НАДФН-оксидазы и протеолитических ферментов, нацеленных на коллаген и/или протеогликаны. Перманентное разрушение хряща и субхондральная потеря кости могут произойти в течение 3 дней после заражения [28]. Выведение нейтрофилов из очага воспаления является необходимым условием разрешения острого воспалительного ответа. Это означает, что длительное присутствие нейтрофилов в месте воспаления может привести к персистенции воспалительного ответа, связанного с такими осложнениями, как повреждение тканей [28].

Другие факторы, играющие роль в повреждении суставов, включают: высокий уровень цитокинов, которые усиливают высвобождение металлопротеиназ и других ферментов, деградирующих коллаген, а также бактериальных токсинов и ферментов [6].

Кроме того, воспалительный процесс после инфекции изменяет синовиальную, а также состав и клеточное содержание синовиальной жидкости. Эти изменения в синовиальной жидкости могут влиять на суставной хрящ, так как синовиальная жидкость необходима для смазки и питания суставного хряща. Более того, динамика синовиальной жидкости может быть нарушена инфекционным процессом, приводящим к выпотам жидкости в суставе. Впоследствии внутрисуставное давление повышается, препятствуя поступлению крови и питательных веществ в сустав, что приводит к разрушению синовия и хряща [6, 31].

Из-за близости эпифизарной ростовой пластинки к суставу прямое распространение суставной инфекции на любую из суставных костей может привести к снижению роста костей у младенцев и детей. В то время как минерализация костей сохраняется, разрушение хряща вызывает сужение суставного пространства и эрозивное повреждение хряща и кости, если их не лечить. Кроме того, инфекция может распространяться на окружающие мягкие ткани, образовывать синусовые тракты и разрушать связки и сухожилия в необработанном состоянии [6]. Таким образом, существует тонкий баланс между эффективным иммунным ответом для элиминации микроорганизма и чрезмерной активацией этого ответа, который вызывает большинство связанных с инфекцией разрушений суставов.

Патогенез реактивного артрита. Патогенез реактивного артрита обусловлен тремя факторами – это присутствие бактерий или бактериальных частиц в суставе, взаимодействие бактерия-хозяин и местный иммунный ответ, направленный против этих бактерий [32]. Е.И. Алексеева, Е.С. Жолобова [18] также указывают на то, что реактивный артрит развивается вследствие иммунного ответа.

В представленной литературе отсутствует единая гипотеза, которая могла бы объединить патогенез реактивных артритов. Как говорилось выше, выделено 2 группы реактивных артритов – постэнтероколитические (иерсинии, сальмонеллы, кампилобактерии, шигеллы) и урогенитальные (хламидия трахоматис, уреаплазмы) [18].

Бактерии или их компоненты могут проникать в суставы через кровеносные сосуды либо в виде целых организмов, которые могут циркулировать в крови или внутри клеток, либо как часть иммунных комплексов.

При хламидийном реактивном артрите доказано, что хламидийная ДНК присутствует в суставах пациентов, при этом она чаще встречается в синовиальной ткани, чем в синовиальной жидкости. Хламидия проникает в суставную полость во время бактериемии или внутри моноцитов [32]. Благодаря особенностям жизненного цикла хламидий (существование элементарных, ретикулярных телец) обеспечивается некоторая их «невидимость» для иммунной системы хозяина. *Chlamydia* препятствуют активации иммунных клеток, Т-клеток и макрофагов, что влияет на иммунный ответ макроорганизма.

В воспаленных суставах пациентов с сальмонеллезным реактивным артритом бактериальной ДНК не было обнаружено, но зато обнаружены ее антигены. По-видимому, при энтероколитическом реактивном артрите бактерии выживают во внесуставном месте, в частности в слизистых оболочках пищеварительной системы и/или лимфатических ганглиях, и переносятся в сустав моноцитами, вероятно, периодически [32]. После достижения сустава бактериальные антигены могут сохраняться в синовиальной оболочке. Эти микробы также присутствуют в моноцитах, которые могут служить резервуаром и переносчиком из внесуставных участков в сустав. Шигелла же заражает только пищеварительные эпителиальные клетки, и транспортировка моноцитами крайне маловероятна, поскольку эта бактерия быстро убивает моноциты посредством апоптоза. ДНК шигелл не была убедительно продемонстрирована в суставах пациентов с реактивным артритом, что делает более вероятным, перенос в суставы только кусочков бактерий.

Во взаимодействии микроорганизмов и человека важную роль играют молекулы главного комплекса гистосовместимости, которые также называются человеческими лейкоцитарными антигенами – HLA. Человеческие лейкоцитарные антигены первого класса участвуют в распозна-

вании чужеродных пептидных антигенов Т лимфоцитами человека. Генетическая информация об HLA первого класса закодирована в трёх генах на коротком плече шестой хромосомы (A, B, C). Известно более 100 вариантов (аллелей) гена HLA-B, при этом один из этих вариантов, который носит название HLA-B27, у пациентов с реактивными артритом встречается в целом в пять раз чаще, чем в целом в популяции.

У B27-положительных родственников пациентов с реактивным артритом распространенность заболевания в 10 раз выше [32].

Существующая гипотеза молекулярной мимикрии (выработка перекрестно реагирующих антител) основана на обнаружении сходных аминокислотных последовательностей в белках HLA-B27 и *Yersinia* [32]. Таким образом, перекрестная реактивность может привести к толерантности и устойчивости организмов. Наряду с этим у некоторых генетически предрасположенных субъектов HLA-B27, по-видимому, не способен нормально уничтожать инфицированные макрофаги, улучшая внутриклеточную выживаемость патогенов [32].

Бактериальные антигены, достигнув синовиальной оболочки сустава, инициируют специфические Т-клеточные ответы. В патогенезе реактивного артрита Т-клетки играют центральную роль, и антиген-специфические CD4 и CD8 Т-клетки были обнаружены в синовиальной жидкости и синовиальных мембранах. Возможно, что HLA-B27 – рестриктивные аутореактивные цитотоксические Т-лимфоциты могут поддерживать воспалительный процесс даже после того, как сам бактериальный патоген был уничтожен антибактериальными иммунными реакциями [32].

В реактивном артрите (ReA) антибактериальный Th1 цитокиновый ответ (продуцирование IFN- γ , IL-2 и IL-12), который необходим для элиминации ReA-ассоциированных бактерий, нарушен. С другой стороны, Th2-ответ (IL-4 и IL-10) преобладает и способствует устойчивости бактерий в суставах [31]. Также у пациентов с реактивным артритом отмечена недостаточная выработка IFN- γ и TNF- α , которые имеют важное значение для уничтожения бактерий. Кроме того, пациенты с реактивным артритом с более низкой секрецией TNF- α имеют наиболее длительную продолжительность заболевания, чем пациенты с нормальной или повышенной секрецией [32].

Таким образом, реактивный артрит возникает в результате сложных механизмов, в основе которых лежит взаимодействие между артритогенным агентом и предрасположенным хозяином.

Сравнительный морфометрический анализ клеточного апоптоза при различных формах артрита не выявил различий между реактивными и другими артритами [32].

Патогенез транзиторного синовита. По данным научной литературы, единого патогенетического механизма не описано. Биопсия синовиальной оболочки при транзиторных синовитах выявляет только неспецифическое воспаление и гипертрофию [15]. Относительно высокая частота рецидивов транзиторных синовитов на противоположном бедре подтверждает гипотезу о том, что синовиты обусловлены системным фактором, а не локальной проблемой [12].

Дискутабельно, является ли болезнь Легга–Пертеса прямым следствием транзиторных синовитов у детей. Проводя анализ исследований, Sylvana S. Asche, Rogier M. van Rijn отметили, что симптомы транзиторного синовита могут также представлять ранние признаки болезни Легга–Пертеса [12]. Дети, изначально диагностированные с транзиторным синовитом (после продолжающихся

ся симптомов), впоследствии – с диагнозом болезни Легга–Пертеса, соответствуют этой гипотезе. Ранние признаки болезни Легга–Пертеса, обнаруженные при ретроспективном анализе исходных рентгенограмм пациентов с транзиторным синовитом, также подтверждают эту теорию. Более того, едва заметные радиологические изменения болезни Легга–Пертеса часто игнорируются. В литературе Gopakumar et al. обнаружил отсутствие ранних рентгенологических признаков у примерно 20% пациентов при первом предъявлении и примерно у 50% – с диагнозом болезни Легга–Пертеса.

Патогенез ортопедических артритов обусловлен дисконгруэнтностью в суставе вследствие смещения головки бедренной кости или хондролитиза вертлужной впадины или наличия свободного костного фрагмента, что приводит к развитию асептического воспаления.

Не существует единого мнения о развитии болезни Легга–Кальве–Пертеса. Мнения о том, что приоритетное место сохраняет теория сосудистых нарушений, придерживается Т.И. Иваненко. Особенности кровоснабжения эпифиза у детей в возрасте 3–7 лет легли в основу этой теории [33].

Таким образом, под названием «артрит тазобедренного сустава» подразумевается множество патологий, которые имеют различную этиологию и патогенез. Исходя из знания этих аспектов, возможна дальнейшая своевременная дифференциальная диагностика клинически схожих, но разнообразных по лечению артритов тазобедренных суставов. Для увеличения диагностической значимости ранней дифференциальной диагностики требуется определенный диагностический алгоритм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–17, 25–32 см. в REFERENCES)

1. Шамсиев А.М., Юсупов Ш.А., Махмудов З.М. Хирургическое лечение детей с острым гематогенным остеомиелитом костей, образующих тазобедренный сустав. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4(3): 86–9.
18. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003; 1: 51–6.
19. Антонова А.А. *Диагностическое и прогностическое значение определения некоторых цитокинов при реактивных артритах у детей дошкольного возраста. Диссертация к.м.н.* 2007.
20. Творогова Т.М., Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П. Реактивные артриты у детей. *Русский медицинский журнал*. 2006; 5: 381.
21. Тихоненко Т.И. Оценка остеогенезстимулирующих методов при лечении болезни Легга–Кальве–Пертеса у детей. Диссертация к.м.н. 2011.
23. Клименко В.А., Савво В.М., Яновская Е.А. Особенности современного течения реактивных артритов у детей. *Журнал Мир медицины и биологии*. 2014; 4(47): 42–5.
24. Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С. Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018; (1): 36–9.
33. Тихоненко Т.И., Выборнов Д.Ю., Гуревич А.И., Лозовая Ю.И. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов в оценке эффективности лечения детей с болезнью Легга–Кальве–Пертеса и коксартритом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014; 2(3): 68–75.

REFERENCES

1. Shamsiev A.M., Yusupov S.A., Makhmudov Z.M. Surgical treatment of acute hematogenous osteomyelitis of bones that make up the hip joint in children. *Rossiiskij vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014; 4(3): 86–9. (in Russian)
2. Ruzbarsky J.J., Gladnick B.P., Dodwell E. Diagnosing septic arthritis in the synovial white cell count “gray zone”. *HSS Jnl*. 2016 July; 12: 190.
3. Sukswai P., Kovitvanitcha D., Thumkunanon V., Chotpitayasonondh T., Sangtawesin V., Jeerathanyasakun Y. Acute hematogenous osteomyeli-

- tis and septic arthritis in children: clinical characteristics and outcomes study. *J Med Assoc Thai*. 2011; 94(Suppl. 3): 209–16.
4. Agarwal A., Aggarwal A.N. Bone and joint infections in children: septic arthritis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 825.
5. Murphy R.F., Plumblee L., Barfield W.B., Murphy J.S., Fuerstenau N., Spence D.D. et al. Septic arthritis of the hip-risk factors associated with secondary surgery. *JAAOS*. 2019 May; 27 (9): 321–6.
6. Mark E. Shirliff Jon T. Mader. Acute septic arthritis. *Clinical microbiology reviews*. 2002; 15 (4): 527–44.
7. Vásquez M.A., Palacián M.P., Cruz Villuendas M., Marne C., Paz Ruiz-Echarri M., Revillo M.J. Kingella kingae pediatric septic arthritis. *Arch Argent Pediatr*. 2012. Dec; 110(6): e126–8.
8. Pääkkönen M., Peltola H. Bone and joint infections. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr; 12;60(2):425–36.
9. Calvo C., Núñez E., Camacho M., Clemente D., Fernández-Cooke E., Alcobendas R. et al. Epidemiology and management of acute, uncomplicated septic arthritis and osteomyelitis: Spanish multicenter study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016 Dec; 35(12): 1288–93.
10. Montgomery N.L., Epps H.R. Pediatric septic arthritis. *Orthop Clin North Am* 2017 Apr; 48(2): 209–16.
11. Erbay A., Ergönül Ö., Baykam N., Dokuzoğuz B. Salmonella septic arthritis: report of two cases. *Turkish Journal of Medicine*. 2002; 9(4): 162–4.
12. Asche, S.S., van Rijn, R.M., Bessems, J.H. et al. What is the clinical course of transient synovitis in children: a systematic review of the literature. *Chiropr Man Therap*. 2013; 21:39.
13. Cook P.C. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease. Literature review. *Pediatric Clinics of North America*. 2014 Dec; 61(6): 1109–18.
14. Kastrissianakis K., Beattie T.F. Transient synovitis of the hip: more evidence for a viral aetiology. *Eur J Emerg Med* 2010 Oct; 17(5): 270–3.
15. Whitelaw C.C., Varacallo M.. *Transient synovitis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018.
16. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R., Huitfeldt B., Amor B., Calin A. et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthr Rheum*. 1991; 34:1218–25.
17. Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 1998; 24:677–95.
18. Alekseeva E.I., Zholobova E.S. Reactive arthritis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2003; 1:51–6 (in Russian)
19. Antonova A.A. *Diagnostic and prognostic value of the determination of some cytokines in reactive arthritis in preschool children. Diss.* 2007. (in Russian)
20. Tvorogova T.M., Korovina N.A., Gavryushova L.P. Reactive arthritis in children. *Russkiy medicinskiy zhurnal*. 2006; 5:381 (in Russian)
21. Tikhonenko T.I. *Evaluation of osteogenesis-stimulating methods in the treatment of Legg-Calvé-Perthes disease in children. Diss.* 2011. (in Russian)
22. Habusta S.F., Gregush R.E.. *Hip, septic joint*. Last Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Oct 2018.
23. Klimenko V.A., Savvo V.M., Yanovska E.A. Features of modern current of reactive arthritis in children. *Zhurnal Mir mediciny i biologii*. 2014; 4(47): 42–5. (in Russian)
24. Pisareva A.D., Matvienko E.V., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S. Features of the course of reactive arthritis in children and adolescents at present stage. *Russkiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2018; 1: 36–9. (in Russian)
25. Sekouris N., Angoules A., Koukoulas D., Boutsikari E.C.. Hip pain in children, a diagnostic challenge: transient synovitis or septic arthritis in early stage? *Emerg Med (Los Angel)*. 2014; 4: 195.
26. Liberman B., Herman A., Schindler A., Sherr-Lurie N., Ganel A., Givon U. The value of hip aspiration in pediatric transient synovitis. *J Pediatr Orthop*. 2013 March; 2: 124–7.
27. Colavite P.M., Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014; 20(1): 19.
28. Boff D., Crijns H., Teixeira M.M., Amaral F.A., Proost P. Neutrophils: beneficial and harmful cells in septic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb; 19(2): 468.
29. Koch B., Lemmermeier P., Gause A., Wilmowsky H., Heisel J., Pfreundschuh M. Demonstration of interleukin-1beta and interleukin-6 in cells of synovial fluids by flow cytometry. *Eur. J. Med. Res*. 1996; 1(5): 244–8.
30. Thammavongsa V., Missiakas D., Schneewind O. Staphylococcus aureus degrades neutrophil extracellular traps to promote immune cell death. *Science*. 2013; 342(6160):863–6.
31. Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17:183–200.
32. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R.. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev*. 2004 Apr; 17(2): 348–69.
33. Tikhonenko T.I., Vybornov D.Y., Gurevich A.I., Lozovaya Y.I. Ultrasonography of the hip joint examination hip joint in the assessment of the effectiveness of treatment in children with Legg-Calvé-Perthes disease and hip osteoarthritis. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*. 2014; 2(3): 68–75. (in Russian)

Поступила 21 мая 2019

Принята в печать 30 сентября 2019