



## Цитокиновый профиль синовиальной жидкости детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и транзиторным синовитом тазобедренного сустава

Н.А. Шабалдин<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2</sup>, А.Н. Кожевников<sup>2</sup>, А.Г. Кутихин<sup>3</sup>, А.В. Шабалдин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

### Реферат

**Актуальность.** Природа развития синовита на ранних стадиях болезни Легга – Кальве – Пертеса (БЛКП), а также некоторые вопросы патогенеза дальнейших остеодеструктивных процессов остаются до конца не известными. Таргетный вариант лечения остеохондропатии тазобедренного сустава должен базироваться на понимании нарушений регуляции остеогенеза на молекулярно-клеточном уровне.

**Цель исследования** – выполнить сравнительный анализ концентрации иммунорегуляторных молекул в синовиальной жидкости у пациентов с манифестацией болезни Легга – Кальве – Пертеса и у пациентов с транзиторным синовитом тазобедренного сустава.

**Материал и методы.** В pilotном проспективном исследовании по принципу «случай–контроль» участвовало две группы детей. Выполнен анализ концентрации пяти медиаторов/хемокинов/цитокинов (CD40, MDC/CCL22, Fractalkine (CX3CL1), IP10/CXCL10, VEGF) в синовиальной жидкости у 42 детей с диагнозом «транзиторный синовит тазобедренного сустава» (ТСТС), а также у 26 пациентов с диагнозом «болезнь Легга – Кальве – Пертеса» 2-й стадии по классификации Waldenström.

**Результаты.** Выполненное исследование свидетельствует о различных природе и характере воспаления синовии при благоприятно протекающих ТСТС и БЛКП. Концентрация регуляторных молекул в синовиальной жидкости зависит от ведущего этиологического фактора и может влиять на процессы остеорезорбции и остеогенеза. Так, изменения активности цитокинов у пациентов с БЛКП свидетельствуют о значимости нарушений в системе сопряжения ангиогенеза и остеогенеза на молекулярно-клеточном уровне. Рост концентрации такого фосфопротеина, как CD40, на фоне индукции пролиферации гликопротеина VEGF связан с активацией воспаления при нарушениях в сосудистом русле. При развитии ТСТС отмечался рост уровня цитокина IP10, регулирующего Th1 иммунный ответ.

**Заключение.** При транзиторном синовите тазобедренного сустава ведущим фактором является иммуновоспалительный ответ с активацией системы хемокинов. Манифестация воспаления при болезни Легга – Кальве – Пертеса связана с нарушениями в системе сопряжения ангиогенеза и остеогенеза на молекулярно-клеточном уровне, а также с усилением экспрессии медиаторов воспаления.

**Ключевые слова:** болезнь Легга – Кальве – Пертеса; остеогенез; остеодеструкция; медиаторы воспаления.

**Для цитирования:** Шабалдин Н.А., Кенис В.М., Кожевников А.Н., Кутихин А.Г., Шабалдин А.В. Цитокиновый профиль синовиальной жидкости детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса и транзиторным синовитом тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(4):101-110. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17756>.

**✉ Шабалдин Никита Андреевич;** e-mail: shabaldin.nk@yandex.ru

Рукопись получена: 13.08.2025. Рукопись одобрена: 10.09.2025. Статья опубликована онлайн: 22.09.2025.

© Эко-Вектор, 2025



## Cytokine Profile in the Synovial Fluid of Children with Legg-Calvé-Perthes Disease and Transient Synovitis of the Hip

Nikita A. Shabaldin<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2</sup>, Aleksey N. Kozhevnikov<sup>2</sup>,  
 Anton G. Kutikhin<sup>3</sup>, Andrei V. Shabaldin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

### Abstract

**Background.** The nature of synovitis development in the early stages of Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD), as well as certain aspects of the pathogenesis of subsequent osteodestructive processes, remains incompletely understood. A targeted approach to the treatment of the hip osteochondropathy should be based on an understanding of the dysregulation of osteogenesis at the molecular and cellular levels.

**The aim of the study** – to perform a comparative analysis of the concentrations of immunoregulatory molecules in the synovial fluid of patients with manifested Legg-Calvé-Perthes disease and those with transient synovitis of the hip.

**Methods.** This prospective case-control pilot study included two groups of children. We analyzed the concentrations of five mediators/chemokines/cytokines (CD40, MDC/CCL22, Fractalkine (CX3CL1), IP10/CXCL10, VEGF) in the synovial fluid of 42 children with transient synovitis of the hip (TSH), as well as in 26 children with stage II LCPD according to the Waldenström classification.

**Results.** The conducted study demonstrates differences in the nature of synovial inflammation with favorably occurring TSH and LCPD. The concentrations of regulatory molecules in synovial fluid depends on the predominant etiological factor and may influence the processes of osteoresorption and osteogenesis. Thus, changes in cytokine activity in patients with LCPD indicate the significance of disturbances in the coupling of angiogenesis and osteogenesis at the molecular and cellular levels. An increase in the concentration of phosphoprotein CD40, along with VEGF-induced glycoprotein proliferation, is associated with the activation of inflammation in vascular disorders. In the development of TSH, an increase in the level of cytokine IP10, which regulates the Th1 immune response, was observed.

**Conclusions.** In transient synovitis of the hip, the predominant factor is the immune-inflammatory response accompanied by activation of the chemokine system. The manifestation of Legg-Calvé-Perthes disease is associated with disturbances in the coupling of angiogenesis and osteogenesis at the molecular and cellular levels, as well as with increased expression of inflammatory mediators.

**Keywords:** Legg-Calvé-Perthes disease; osteogenesis; osteodestruction, inflammatory mediators.

---

**Cite as:** Shabaldin N.A., Kenis V.M., Kozhevnikov A.N., Kutikhin A.G., Shabaldin A.V. Cytokine Profile in the Synovial Fluid of Children with Legg-Calvé-Perthes Disease and Transient Synovitis of the Hip. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(4):101-110. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17756>.

✉ Nikita A. Shabaldin; e-mail: shabaldin.nk@yandex.ru

Submitted: 13.08.2025. Accepted: 10.09.2025. Published online: 22.09.2025.

© Eco-Vector, 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Легга–Кальве–Пертеса (БЛКП) является одним из видов остеохондропатии и характеризуется развитием идиопатического асептического некроза головки бедренной кости. Несмотря на длительный период изучения, на сегодняшний момент природа синовита тазобедренного сустава на ранних стадиях заболевания, а также патогенез остеодеструктивных процессов остаются до конца не известными. Важной исследовательской задачей является понимание закономерностей изменений каскада молекулярно-клеточных механизмов в зависимости от стадии БЛКП [1, 2].

В качестве пускового фактора манифестиации асептического некроза рассматривается формирование очага гипоперфузии проксимального эпифиза бедренной кости на фоне сосудистого коллапса. Острая тканевая гипоксия сопровождается сверхэкспрессией гипоксией индуцированного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Усиление транскрипции данного кислород-зависимого протеина направлено на регуляцию таких процессов, как ангиогенез, эритропоэз, энергетический, глюкозный метаболизм, он также участвует в работе большого количества межклеточных сигнальных путей. При этом основное биологическое действие направлено на клеточную адаптацию к условиям гипоксии. Протективная роль HIF-1 $\alpha$  связана с его влиянием на активацию транскрипции генов регулятора экспрессии эритроцитов (EPO) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [3, 4]. Увеличение активности VEGF направлено на усиление ангиогенеза, реваскуляризации зоны гипоперфузии.

В то же время белки семейства HIF-1 могут выступать в качестве как антиапоптического, так и проапоптического фактора. Один из возможных механизмов индукции клеточной гибели путем апоптоза связан с более пролонгированной острой гипоксией, ассоциативным усилением экспрессии HIF-1 $\alpha$  и белка p53 [5]. Протеин p53 является мощным супрессором опухолевого роста, а также транскрипционным фактором, который способствует активации генов, инициализирующих клеточную гибель. Связь между усилением экспрессии HIF-1 $\alpha$  и p53 была выявлена методом ко-иммунопреципитации в клетках под воздействием гипоксии [6].

Кроме того, установлено, что сверхэкспрессия HIF-1 $\alpha$  может приводить к активации выработки медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 [7, 8]. Манифестиация хирургически индуцированного асептического некроза головки бедренной кости в модельных экспериментах на животных сопровождалась сверхэкспрессией HIF-1 $\alpha$  с последующей активацией провоспалительных цитокинов

IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 [2, 8]. Пролиферация и миграция провоспалительных цитокинов связана как с увеличением экспрессии HIF-1 $\alpha$ , так и с молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждениями (DAMPs), увеличение концентрации которых во внеклеточном пространстве связано с гибелю остеоцитов путем апоптоза в условиях гипоксии [9, 10, 11]. Изменение цитокинового коктейля может играть существенную роль в нарушении регуляции костного гомеостаза.

С этих позиций вполне вероятно, что патогенез манифестиации БЛКП может быть связан с локальным феноменом преувеличенного воспалительного ответа и дисрегуляцией иммунорегуляторных молекул, относящихся к цитокинам, хемокинам и растворимым формам трансмембранных рецепторов в условиях гипоксии. На первый взгляд, похожим механизмам может протекать и транзиторный синовит тазобедренного сустава у детей (ТТС). Тем более данная форма воспалительной артропатии имеет высокую распространенность среди детей дошкольного и младшего школьного возраста [12]. На ранних стадиях оба заболевания имеют схожую клинико-инструментальную картину, характеризующуюся наличием остро возникшего болевого синдрома и синовита тазобедренного сустава. Однако в случае ТТС синовит исчезает бесследно, а при БЛКП течение синовита может приобретать хронический характер. В ряде экспериментальных исследований была продемонстрирована высокая концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  в синовиальной жидкости в случае БЛКП, что подтверждает феномен неконтролируемого воспалительного ответа [8, 9].

В настоящий момент продолжают активно изучаться такие регуляторные молекулы хронического воспаления, как растворимая форма трансмембранного гликопротеида CD40, входящего в суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) [13]; макрофагальный хемокин MDC/CCL22 [14, 15]; хемокин Fractalkine (CX3CL1), являющийся одной из ключевых молекул в патогенезе системной красной волчанки и ревматоидного артрита у детей [16, 17]; хемокин, секретируемый в ответ на индукцию интерфероном гамма (IP10/CXCL10), играет важную роль в активации и регуляции воспалительных и иммунных реакций в организме и способствует развитию аутовоспалительных заболеваний [18, 19]; а также многократно изученный VEGF при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [20, 21]. Все вышеупомянутые молекулы рассматриваются как потенциальные мишени при разработке новых способов терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Вполне вероятно, что нарушенные регуляторные механизмы в тазобедренном суставе при БЛКП также связаны с этими

медиаторами. Таким образом, знания о закономерностях изменений молекулярного состава синовиальной жидкости при манифестации остеодеструкции в случае БЛКП могут послужить основой для внедрения новых диагностических критериев этой патологии и стратегий ее лечения, в том числе с применением генно-инженерных препаратов.

**Цель исследования** — выполнить сравнительный анализ концентрации иммунорегуляторных молекул в синовиальной жидкости у пациентов с манифестацией болезни Легга – Кальве – Пертеса и у пациентов с транзиторным синовитом тазобедренного сустава.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Тип — пилотное проспективное исследование по принципу «случай–контроль».

Участвовали две группы детей. В первую группу вошли 42 ребенка с диагнозом «транзиторный синовит тазобедренного сустава», из них 32 мальчика и 10 девочек. Средний возраст детей в этой группе составил  $6,7 \pm 0,6$  года. Во вторую группу вошли 26 детей с болезнью Легга – Кальве – Пертеса 2-й стадии по классификации Waldenström, из них 21 мальчик и 5 девочек. Средний возраст детей в этой группе составил  $6,1 \pm 0,8$  года. Все дети с ТСТС и БЛКП проходили лечение в отделении травматологии и ортопедии Кузбасской областной детской клинической больницы им. Ю.А. Атаманова (г. Кемерово) в период с 2017 по 2022 г. Все обследованные дети были представителями европеоидной расы, проживали в Кемеровской области.

Диагноз БЛКП был поставлен на основании рентгенологического исследования в прямой проекции и положении Лаунштейна, данных МРТ тазобедренного сустава. Течение БЛКП у всех детей сопровождалось явлениями выраженного синовита. Критерием включения был подтвержденный по данным инструментальных исследований диагноз БЛКП 2-й стадии по классификации Waldenström, критерием исключения — другие нозологические формы, сопровождающиеся костной деструкцией.

Диагноз ТСТС был поставлен по результатам исключения хирургической и ортопедической патологии и подтвержден в процессе динамического наблюдения. Все дети были осмотрены ревматологом. Данных, подтверждающих наличие ювенильного идиопатического артрита, получено не было. Критерии включения: коксалгия, ограничение движений в тазобедренном суставе, возникшее на фоне полного здоровья; критерии исключения — костная деструкция по данным инструментальных исследований, инфекционный, аутоиммунный характер воспаления синовии тазобедренного сустава.

Всем детям, включенным в исследование, был выполнен забор синовиальной жидкости в ходе

пункции тазобедренного сустава при выполнении декомпрессии головки бедренной кости у детей с БЛКП и в процессе дифференциальной диагностики ТСТС. Для этого вкол иглы осуществлялся по направлению снаружи внутрь в проекции головки бедренной кости под паховой связкой, отступив от места пульсации бедренной артерии. Критерием попадания в полость тазобедренного сустава служило получение синовиальной жидкости в шприце. В ходе проведения исследовательской работы осложнений при проведении пункции не было. Подготовка образцов синовиальной жидкости заключалась в обработке гиалуронидазой (4 мг/мл) (Sigma, США) при температуре 37°C в течение 1 ч. в шейкере с добавлением в образец 0,5% бычьего сывороточного альбумина (BSA) в качестве ко-нечной концентрации. После инкубации образцы центрифугировали при 1000 г в течение 5 мин. при комнатной температуре. Полученные образцы хранили при температуре -20°C.

Во всех образцах 68 пациентов был проведен анализ концентрации пяти медиаторов/хемокинов/цитокинов (CD40, MDC/CCL22, Fractalkine (CX3CL1), IP10/CXCL10, VEGF) человека с использованием набора ELISA (Invitrogen, США). Исследование синовиальной жидкости выполнено на базе Городской больницы № 40 Курортного района (г. Санкт-Петербург). Образцы использовали для анализа в двух экземплярах (копия) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрация исследуемых медиаторов измерялась в пг/мл.

### Статистический анализ

Для выявления значимых различий между группами использовали пакет программ Statistica 10.0 и MedCalc 17.5.2 с применением правил вариационной статистики. Количественные данные были представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей (P25 и P75). Для проверки значимости различий применялся критерий Манна – Уитни. Для оценки роли исследуемых медиаторов в формировании БЛКП использовалась множественная линейная регрессия с логит-преобразованием. Зависимой переменной было наличие БЛКП (1 балл) или ТСТС (0 баллов), а независимыми факторами были все анализируемые медиаторы. Вероятность ошибки первого рода была принята за 5%, второго рода — за 20%, соответственно уровень статистической значимости выявлялся при  $p < 0,05$ , что соответствует стандартным требованиям. Эффективность полученного логистического уравнения оценивалась по показателю площади под кривой (AUC) из ROC-анализа, являющегося стандартом для оценки качества бинарной классификации. При выполнении логистической регрессии учитывались такие конфаундер-факторы, как возраст, пол, масса тела пациентов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Пункция тазобедренного сустава была выполнена под местной анестезией передним доступом всем пациентам. В ряде случаев для попадания в полость тазобедренного сустава использовалась ультразвуковая ассистенция. При пункции получено от 2 до 6 мл синовиальной жидкости. При этом по количеству синовиальной жидкости в исследуемых группах различий не обнаружено.

Выполненное исследование отобразило различную природу воспаления синовии при благоприятно протекающих ТСТС и БЛКП. Ведущие молекулярные паттерны отличались в зависимости от патологии, вызвавшей манифестиацию воспалительного процесса. Так, анализ хемокинового/медиаторного статуса синовиальной жидкости отобразил значимость различий по большинству исследуемых молекул (табл. 1).

**Сравнение концентраций хемокинов/медиаторов в синовиальной жидкости при БЛКП и ТСТС**

Таблица 1

Цитокины	БЛКП			ТСТС			<i>p</i>
	Ме	P25	P75	Ме	P25	P75	
CD40, пг/мл	239,854	137,949	341,758	73,387	25,183	121,591	0,012
Fractalkine (CX3CL1), пг/мл	24,121	2,479	45,764	31,764	0,832	62,696	0,067
IP10 (CXCL10), пг/мл	10,928	3,974	17,882	64,468	25,034	103,902	0,024
MDC (CCL22), пг/мл	343,317	198,988	487,646	163,796	117,140	210,451	0,079
VEGF, пг/мл	209,804	103,329	316,279	64,336	23,973	104,699	0,043

Как видно из таблицы 1, синовиальная жидкость пациентов с БЛКП по концентрации некоторых молекул значительно отличалась от таковой при ТСТС. В частности, у пациентов с БЛКП был высоким уровень CD40 и VEGF, в то время как у детей с ТСТС, напротив, была значительно высокой концентрация IP10. По уровню макрофагального хемокина (MDC) и хемокина Fractalkine группы пациентов с БЛКП и ТСТС не различались. Эти данные указывают на важную роль растворимой формы рецептора CD40 и VEGF в развитии БЛКП.

Для выявления взаимодействия исследуемых медиаторов в формировании БЛКП и определения уравнения расчета риска формирования БЛКП была проведена линейная множественная регрессия с последующим логит-преобразованием, результаты которой представлены в таблице 2. Необходимо отметить, что  $\beta$ -коэффициенты классификатора отражают относительное влияние предиктора на зависимую переменную, а В-коэффициенты показывают прогностическую значимость предиктора и могут быть использованы в уравнении, описывающем логистическую функцию.

**Иммунорегуляторные предикторы и протекторы БЛКП**

Таблица 2

Показатель	$\beta$	SE of $\beta$	B	SE of B	<i>p</i>
Свободный член регрессии	–	–	0,3900	0,1223	0,0041
CD40, пг/мл – X1	0,4029	0,1918	0,0009	0,0004	0,0468
IP10 (CXCL10), пг/мл – X2	-0,2749	0,1720	-0,0018	0,0011	0,1236
VEGF, пг/мл – X3	0,2983	0,1692	0,0006	0,0004	0,0911
Fractalkine (CX3CL1), пг/мл – X4	-0,2329	0,1898	-0,0017	0,0013	0,2322

SE – standart error (стандартная ошибка).

Как видно из таблицы 2, предикторами БЛКП были высокие концентрации в синовиальной жидкости растворимой формы мембранных рецептора CD40 и VEGF, а протекторами выступали хемокины IP10 (CXCL10) и Fractalkine (CX3CL1). Необходимо уточнить, что эти данные согласуются с представленными в таблице 1, в которой также было показано, что именно растворимая форма мембранных рецептора CD40 и VEGF яв-

ляются ведущими молекулами манифестиации воспаления в синовии при БЛКП.

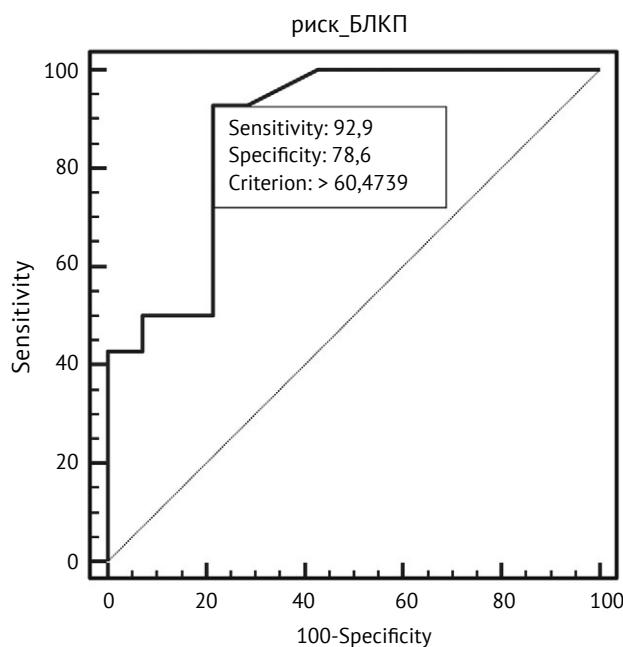
В целом с учетом В-коэффициентов и логит-преобразования результатов регрессионного анализа было получено уравнение расчета риска формирования БЛКП с учетом отклонений в медиаторных/хемокиновых показателях в синовиальной жидкости тазобедренного сустава.

Логистическое уравнение выглядело следующим образом:

$$p = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)} \times 100\%,$$

где  $z = 0,39 + 0,0009*X_1 - 0,0018*X_2 + 0,0006*X_3 - 0,0017*X_4$ , где  $X_1, \dots, X_4$  — факторы, указанные в таблице 2; 0,39 — свободный член (константа) логистической модели;  $p$  — вероятность формирования БЛКП при оценке воспаления в синовиальной жидкости тазобедренного сустава. В целом модель была статистически значима ( $p = 0,0001$ ).

Для оценки качества полученного уравнения был проведен ROC-анализ (рис. 1). Были проанализированы параметры: AUC — площадь под кривой, показывающая диагностическую ценность показателя (0,9–1,0 — отличная; 0,8–0,9 — очень хорошая; 0,7–0,8 — хорошая; 0,6–0,7 средняя; менее 0,6 — неудовлетворительная), специфичность и чувствительность фактора.



**Рисунок 1.** ROC-анализ уравнения расчета риска формирования БЛКП ( $AUC = 0,878$ ;  $p = 0,0001$ )

**Figure 1.** ROC analysis of the equation for calculating the risk of developing Legg-Calvé-Perthes disease ( $AUC = 0.878$ ;  $p = 0.0001$ )

Чувствительность и специфичность полученного уравнения расчета риска формирования БЛКП с учетом воспаления в синовиальной жидкости тазобедренного сустава превышали 78%, то есть были высокими, критерий разграничения риска равнялся 60,47%. Площадь под кривой значимо отличалась от равновероятной.

Данное уравнение может быть использовано в качестве способа прогнозирования риска формирования БЛКП с учетом воспаления в синовиальной жидкости тазобедренного сустава.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование очага гипоперфузии головки бедренной кости при развитии БЛКП подтверждается данными многочисленных работ, в том числе гистологическими исследованиями, МРТ с перфузацией тазобедренных суставов, УЗИ с доплерографией [22, 23].

О крайней значимости сосудистого компонента в патогенезе остеохондропатии на молекулярно-клеточном уровне свидетельствует значимый рост концентрации белка VEGF. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет одну из ведущих ролей в стимуляции ангиогенеза путем активации пролиферации эндотелиальных клеток. Увеличение активности VEGF может быть связано с ростом уровня HIF-1 $\alpha$  вследствие острой тканевой гипоксии [24]. При этом усиление активности VEGF может рассматриваться с позиции компенсации и активации ангиогенеза на фоне острой ишемии.

На фоне манифестации пролиферации гликопротеина VEGF отмечен рост концентрации фосфопротеина CD40 в синовиальной жидкости у пациентов с БЛКП, что может свидетельствовать об активации воспаления при нарушениях в сосудистом русле.

Ряд исследований указывают на ведущую роль растворимой формы трансмембранныго рецептора CD40 в патогенезе хронического воспаления [25, 26]. Усиление экспрессии CD40, в том числе его трансмембранной формы, образующейся за счет альтернативного сплайсинга, влияет на синтез провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и регулирует активность транскрипционных факторов, в том числе ядерного фактора kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B) [27]. Взаимодействие CD40 с его лигандом (CD40L) приводит к фосфорилированию протеинкиназы B (Akt), рекрутированию NF- $\kappa$ B в ядро клетки. При этом экспериментальные работы продемонстрировали способность фибробластов в ответ на CD40L экспрессировать CD40 и продуцировать провоспалительные цитокины, такие как IL-6, TNF- $\alpha$ . В представленной работе у пациентов с БЛКП отмечалась резкое увеличение концентрации трансмембранныго фосфопротеина CD40 в синовиальной жидкости.

Кроме того, ряд исследовательских работ связывают систему CD40/CD40L с усилением тромбообразования [13, 14]. Трансмембранный receptor CD40 содержит на поверхности тром-

боцитов, эндотелия, гладкомышечных стенках сосудах, а также на В-лимфоцитах. CD40 не влияет на агрегацию тромбоцитов, однако участвует в адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [28]. Экспериментальные работы на мышах с дефицитом CD40 отобразили снижение рисков атеросклероза в 2 раза по сравнению с популяцией мышей с нормальным содержанием CD40 тромбоцитов.

Этиология нарушения кровоснабжения проксимального отдела бедренной кости при манифестации БЛКП остается неизвестной. У части детей отмечают более агрессивный вариант течения заболевания — с признаками остеоартрита, который приводит к раннему развитию коксартроза [29]. В то же время увеличение концентрации CD40 в синовиальной жидкости у пациентов с БЛКП может указывать на значительные риски образования атеросклеротических бляшек с последующим формированием очага гипоперфузии головки бедренной кости.

Наряду с этим в синовиальной жидкости пациентов с ТСТС уровень интерферон-гамма-индцируемого цитокина IP10 (CXCL10) был несколько выше по сравнению с БЛКП. Это очень важный результат лабораторного исследования для понимания процессов ТСТС у детей. IP10 (CXCL10) является членом семейства хемокинов, которые стимулируют миграцию и адгезию активированных Т-клеток посредством связывания с CXCR3 рецептором. IP10 секретируется непосредственно макрофагальными клетками, инфицированными вирусами и бактериями, или в процессе презентации антигена. Секреция IP10 усиливается Т-клеточной стимуляций интерфероном-гамма и рядом других провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-23, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Кроме того, хемокин IP10 участвует в регуляции иммунного ответа по Th1 типу, рекрутирует лейкоциты, в том числе Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK). Предполагается существование петли положительной обратной связи между Th1 лимфоцитами, продуцирующими интерферон-гамма, и резидентными клетками, секреирующими CXCL10 [30]. Повышение уровня IP10 синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) подтверждает наличие мультиматрицы цитокинов патогенеза заболевания. CXCL10 экспрессируется различными клетками в синовиальной среде при ЮИА, включая синовиальные макрофаги, эпителиаль-

ные и эндотелиальные клетки. В ряде исследований было показано, что таргетное воздействие на CXCL10 или его рецептор CXCR3 может быть потенциальной терапевтической стратегией при ЮИА [31].

Таким образом, выполненное исследование свидетельствует о различной природе и характере воспаления при ТСТС и БЛКП. Концентрация регуляторных молекул в синовиальной жидкости зависит от ведущего этиологического фактора и может влиять на процессы остеорезорбции и остеогенеза. Так, изменения активности цитокинов у пациентов с БЛКП свидетельствуют о значимости нарушений в сопряжении ангиогенеза и остеогенеза на молекулярно-клеточном уровне. Рост концентрации такого фосфопротеина, как CD40, на фоне индукции пролиферации гликопротеина VEGF свидетельствует об активации воспаления при нарушениях в сосудистом русле. При этом при развитии ТСТС отмечался рост уровня цитокина IP10, регулирующего Th1 иммунный ответ.

### Ограничения исследования

Согласно представленному дизайну имелось ограничение исследования по возрасту и популяции. Непосредственная интерпретация результатов не распространяется на детей младше 5 и старше 8 лет, а также на другие популяции. Работа была ограничена пациентами детского возраста от 5 до 8 лет, проживающими в Кемеровской области, не имеющими тяжелых сопутствующих заболеваний и ожирения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение концентрации иммунорегуляторных молекул в синовиальной жидкости может предопределять характер течения ряда заболеваний. Так, проведенное исследование отобразило различную природу воспаления при болезни Легга–Кальве–Пертеса и транзиторном синовите тазобедренного сустава. При транзиторном синовите тазобедренного сустава ведущим фактором является иммуновоспалительный ответ с активацией системы хемокинов. Манифестация болезни Легга–Кальве–Пертеса связана с нарушениями в системе сопряжения ангиогенеза и остеогенеза на молекулярно-клеточном уровне, формированием очага гипоперфузии головки бедренной кости с последующей индукцией экспрессии медиаторов воспаления.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### **Заявленный вклад авторов**

Шабалдин Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Кенис В.М. — сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Кожевников А.Н. — сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Кутухин А.Г. — сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Шабалдин А.В. — статистический анализ данных, редактирование текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

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

**Возможный конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Не применима.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на участие в исследовании и публикацию результатов.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Rodríguez-Olivas A.O., Hernández-Zamora E., Reyes-Maldonado E. Legg–Calvé–Perthes disease overview. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):125. doi: 10.1186/s13023-022-02275-z.
2. Шабалдин Н.А., Шабалдин А.В. Молекулярные основы этиологии и патогенеза болезни Легга–Кальве–Пертеса и перспективы таргетной терапии (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2022;10(3):295–307. doi: 10.17816/PTORS101679. Shabaldin N.A., Shabaldin A.V. Molecular foundations of the etiology and pathogenesis of Legg-Calve-Perthes disease and prospects for targeted therapy: a literature review. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2022;10(3):295–307. (In Russian). doi: 10.17816/PTORS101679.
3. Мезен Н.И., Сидорович Э.К., Лихачев С.А., Квачева З.Б., Лобанок Е.С., Волотовский И.Д. Транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), его биологическая роль и взаимодействие с системами функционирования клетки в условиях нормы и патологии. *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук.* 2013;(4):116–123.
4. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксий индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм. *Гигиена и санитария.* 2019;98(7):723–728. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728. Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function, and genetic polymorphism. *Hygiene and Sanitation.* 2019;98(7):723–728. (In Russian). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728.
5. Piret J.P., Mottet D., Raes M., Michiels C. Is HIF-1alpha a pro- or an anti-apoptotic protein? *Biochem Pharmacol.* 2002;64(5–6):889–892. doi: 10.1016/S0006-2952(02)01155-3.
6. An W.G., Kanekal M., Simon M.C., Maltepe E., Blagosklonny M.V., Neckers L.M. Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1alpha. *Nature.* 1998;392(6674):405–408. doi: 10.1038/32925.
7. Yellowley C.E., Genitos D.C. Hypoxia signaling in the skeleton: implications for bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):26–35. doi: 10.1007/s11914-019-00500-6.

## DISCLAIMERS

### **Author contribution**

Shabaldin N.A. — study concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, drafting the manuscript.

Kenis V.M. — data acquisition, analysis and interpretation, editing the manuscript.

Kozhevnikov A.N. — data acquisition, analysis and interpretation, editing the manuscript.

Kutikhin A.G. — data acquisition, analysis and interpretation, editing the manuscript.

Shabaldin A.V. — statistical data processing, editing the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Disclosure competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval.** Not applicable.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from legal representatives of children to participate in the study and publish the results.

**Use of artificial intelligence.** No generative artificial intelligence technologies were used in the preparation of this manuscript.

8. Ren Y., Deng Z., Gokani V., Kutschke M., Mitchell T.W., Aruwajoye O. et al. Anti-Interleukin-6 Therapy Decreases Hip Synovitis and Bone Resorption and Increases Bone Formation Following Ischemic Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):357-368. doi: 10.1002/jbmr.4191.
9. Shah K.N., Racine J., Jones L.C., Aaron R.K. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015;8(3):201-209. doi: 10.1007/s12178-015-9277-8.
10. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2(3):51-59.  
Gershtejn E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskii N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(3):51-59. (In Russian).
11. Чумачева Ю.В., Сташкевич Д.С., Девальд И.В., Суслова Т.А. Однонуклеотидный полиморфизм остеопротегерина как возможный биомаркер ревматоидного артрита в башкирской популяции Челябинской области. *Российский иммунологический журнал.* 2023;26(4):521-526. doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP.  
Chumacheva Y.V., Stashkevich D.S., Devald I.V., Suslova T.A. Single nucleotide polymorphism of osteoprotegerin as a possible biomarker of rheumatoid arthritis in Bashkir population of Chelyabinsk region. *Russian Journal of Immunology.* 2023;26(4):521-526. (In Russian). doi: 10.46235/1028-7221-13964-SNP.
12. Nouri A., Walmsley D., Pruszczynski B., Synder M. Transient synovitis of the hip: a comprehensive review. *J Pediatr Orthop B.* 2014;23(1):32-36. doi: 10.1097/BPO.0b013e328363b5a3.
13. Барбараши О.Л., Осокина А.В. Роль маркеров системы CD40/CD40L в прогнозировании сердечно-сосудистых событий при коронарном атеросклерозе. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2011;(3):89-93.  
Barbarash O.L., Osokina A.V. Role of CD40/CD40L markers in prognosing cardiovascular events in patients with coronary atherosclerosis. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2011;(3):89-93. (In Russian).
14. Luo H., Li L., Han S., Liu T. The role of monocyte/macrophage chemokines in pathogenesis of osteoarthritis: a review. *Int J Immunogenet.* 2024;51(3): 130-142. doi: 10.1111/iji.12664.
15. Ren G., Al-Jezani N., Railton P., Powell J.N., Krawetz R.J. CCL22 induces pro-inflammatory changes in fibroblast-like synoviocytes. *iScience.* 2020;24(1):101943. doi: 10.1016/j.isci.2020.101943.
16. Ahmed A.A., Hassan E.H., Elsayed H., Alhussiny A.M. Fractalkine (CX3CL1) as a Diagnostic Marker for Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;8(3):2453-2463.
17. Pezeshkian F., Shahriarirad R., Mahram H. An overview of the role of chemokine CX3CL1 (Fractalkine) and CX3C chemokine receptor 1 in systemic sclerosis. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12(10):e70034. doi: 10.1002/iid3.70034.
18. Madhurantakam S., Lee Z.J., Naqvi A., Prasad S. Importance of IP-10 as a biomarker of host immune response: Critical perspective as a target for biosensing. *Curr Res Biotechnol.* 2023;5:100130. doi: 10.1016/j.crbiot.2023.100130.
19. Enomoto N., Nakai S., Yazawa S., Mochizuka Y., Fukada A., Tanaka Y. et al. CXCL10 predicts autoimmune features and a favorable clinical course in patients with IIP: post hoc analysis of a prospective and multicenter cohort study. *Respir Res.* 2024;25(1):346. doi: 10.1186/s12931-024-02982-0.
20. Zhan H., Li H., Liu C., Cheng L., Yan S., Li Y. Association of circulating vascular endothelial growth factor levels with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:674343. doi: 10.3389/fimmu.2021.674343.
21. Le T.H.V., Kwon S.M. Vascular endothelial growth factor biology and its potential as a therapeutic target in rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5387. doi: 10.3390/ijms22105387.
22. Kang M.S., Zimmerhanel D., Haider S., Kwang-Woo Kim H. Early-stage femoral head hypoperfusion correlates with femoral head deformity at intermediate follow-up in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2025;107(1):36-45. doi: 10.2106/JBJS.23.01429.
23. Chong D.Y., Schrader T., Laine J.C., Yang S., Gilbert S.R., Kim H.K.W. et al. Reliability and validity of visual estimation of femoral head hypoperfusion on perfusion MRI in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(9):e780-e786. doi: 10.1097/BPO.00000000000001945.
24. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(5):24.  
Svetozarskiy N.L., Artifeksova A.A., Svetozarskiy S.N. Growth promoting factor of endothelium of vessels: biological properties and practical value (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(5):24. (In Russian).
25. Wagner A.H., Klfersy A., Sultan C.S., Hecker M. Potential role of soluble CD40 receptor in chronic inflammatory diseases. *Biochem Pharmacol.* 2023;217:15858. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115858.
26. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(7):101-111.  
Shevchenko O.P., Prirodova O.F., Shevchenko A.O. Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary heart disease patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(7):101-111.
27. Gillespie E.F., Raychaudhuri N., Papageorgiou K.I., Atkins S.J., Lu Y., Charara L.K. et al. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of Akt and NF-κB. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(12):7746-7753. doi: 10.1167/iovs.12-9861.
28. Gerdes N., Seijkens T., Lievens D., Kuijpers M.J., Winkels H., Projahn D. et al. Platelet CD40 exacerbates atherosclerosis by transcellular activation of endothelial cells and leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(3):482-490. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.307074.

29. Кожевников А.Н., Барсуков Д.Б., Губаева А.Р. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса, протекающая с признаками остеоартрита: механизмы возникновения и перспективы консервативной терапии с применением бисфосфонатов. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2023;11(3):405-416. doi: 10.17816/PTORS456498.  
 Kozhevnikov A.N., Barsukov D.B., Gubaeva A.R. Legg-Calvé-Perthes disease presenting with osteoarthritis: mechanisms of the development and prospects of conservative therapy using bisphosphonates. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery.* 2023;11(3):405-416. (In Russian). doi: 10.17816/PTORS456498.
30. Mellado M., Martínez-Muñoz L., Cascio G., Lucas P., Pablos J.L., Rodriguez-Frade J.M. T cell migration in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2015;6:384. doi: 10.3389/fimmu.2015.00384.
31. Al-Jaberi L., Simonds M.M., Brescia A.M.C. CCL24, CXCL9 and CXCL10 are increased in synovial fluid in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring advanced treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(7):2594-2600. doi: 10.1093/rheumatology/keac617.

***Сведения об авторах***

- ✉ Шабалдин Никита Андреевич – канд. мед. наук, доцент  
 Адрес: Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а  
<https://orcid.org/0000-0001-8628-5649>  
 eLibrary SPIN: 6283-2581  
 e-mail: shabaldin.nk@yandex.ru  
 Кенис Владимир Маркович – д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
 eLibrary SPIN: 5597-8832  
 e-mail: kenis@mail.ru  
 Кожевников Алексей Николаевич – канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0509-6198>  
 eLibrary SPIN: 1230-6803  
 e-mail: infant\_doc@mail.ru  
 Кутухин Антон Геннадьевич – д-р. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>  
 eLibrary SPIN: 4527-8939  
 e-mail: antonkutikhin@gmail.com  
 Шабалдин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>  
 eLibrary SPIN: 5281-0065  
 e-mail: weit2007@yandex.ru

***Authors' information***

- ✉ Nikita A. Shabaldin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
 Address: 22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650056, Russia  
<https://orcid.org/0000-0001-8628-5649>  
 eLibrary SPIN: 6283-2581  
 e-mail: shabaldin.nk@yandex.ru  
 Vladimir M. Kenis – Dr. Sci. (Med.), Professor  
<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
 eLibrary SPIN: 5597-8832  
 e-mail: kenis@mail.ru  
 Aleksey N. Kozhevnikov – Cand. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0003-0509-6198>  
 eLibrary SPIN: 1230-6803  
 e-mail: infant\_doc@mail.ru  
 Anton G. Kutikhin – Dr. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>  
 eLibrary SPIN: 4527-8939  
 e-mail: antonkutikhin@gmail.com  
 Andrei V. Shabaldin – Dr. Sci. (Med.), Professor  
<https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>  
 eLibrary SPIN: 5281-0065  
 e-mail: weit2007@yandex.ru