

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА В СОВРЕМЕННЫХ АСПЕКТАХ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Пахомова Н.Ю.¹, Кожевников В.В.¹, Строкова Е.Л.¹, Корыткин А.А.¹, Жуков Д.В.², Зайдман А.М.¹

¹ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: ssi-proekt@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск

Аннотация. Дисплазия тазобедренного сустава - патологическое состояние, при котором формирование и реализация анатомических нарушений происходит в процессе развития организма. Ранняя диагностика имеет решающее значение для достижения наилучшего функционального результата, поэтому большой интерес вызывает поиск оптимальной программы скрининга. Цель работы – провести анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной вопросам распространенности и ранней диагностики дисплазии тазобедренного сустава. При написании работы был проведен поиск, анализ научных литературных источников по поисковым словосочетаниям в компьютерных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Несмотря на все усилия, очень часто у новорожденных с дисплазией тазобедренного сустава данное заболевание не диагностируется своевременно. Наиболее важным методом выявления заболевания по-прежнему остается физикальное обследование. Ультрасонография является методом выбора для визуализации изменений вертлужной впадины у детей до 4 месяцев, ее роль в скрининге дисплазии тазобедренного сустава у новорожденных определена. Рентгенологический метод диагностики используется у детей старшего возраста. В последнее время большее применение для определения дисплазии тазобедренного сустава находит компьютерная томография. Разрабатываемый в настоящее время метод молекулярно-генетического анализа дисплазии тазобедренного сустава не является широкодоступным, однако может значительно изменить подход в диагностике данного патологического процесса. Проведенный анализ отечественных и зарубежных литературных данных свидетельствует о том, что большинство исследователей подтверждают высокую значимость существующих методов диагностики. Генетические методы исследования, с точки зрения ранних методов диагностики, могут дать более полное представление о молекулярных механизмах, инициирующих дисплазию тазобедренного сустава.

Ключевые слова: дисплазия тазобедренного сустава, частота встречаемости, скрининговые методы исследования, гены-кандидаты.

THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC METHOD IN MODERN ASPECTS OF HIP DYSPLASIA DIAGNOSIS

Pahomova N.Y.¹, Kozhevnikov V.V.¹, Strokhova E.L.¹, Korytkin A.A.¹, Zhukov D.V.², Zaydman A.M.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Russian Federation, Novosibirsk, e-mail: ssi-proekt@mail.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Annotation. Hip dysplasia is a pathological condition in which the formation and realization of anatomical abnormalities occur during the development of the organism. Early diagnosis is crucial for achieving the best functional outcome, so there is great interest in finding an optimal screening program. The aim of the work is to analyze the domestic and foreign literature devoted to the issues of prevalence and early diagnosis of hip dysplasia. When writing the work, we searched, analyzed scientific literature sources by search phrases in computer databases PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary. Despite all efforts, very often in newborns with hip dysplasia this disease is not diagnosed in a timely manner. Physical examination remains the most important method of detecting the disease. Ultrasonography is the method of choice for visualization of acetabular changes in children under 4 months of age, and its role in the screening of hip dysplasia in newborns has been determined. The radiologic method of diagnosis is used in older children. Recently, computed tomography has been more widely used for the detection of hip dysplasia. The method of molecular genetic analysis of hip dysplasia, which is currently being developed, is not widely available, but may significantly change the approach in the diagnosis of this pathological process. The conducted analysis of domestic and foreign literary data indicates that most researchers confirm the high significance of existing diagnostic methods. Genetic methods of research, in terms of early diagnostic methods, can give a more complete picture of the molecular mechanisms that initiate hip dysplasia.

Keywords: hip dysplasia, incidence, screening methods, candidate genes.

Дисплазия тазобедренного сустава - патологическое состояние, при котором формирование и реализация анатомических нарушений происходит в процессе развития организма. Дисплазия тазобедренного сустава манифестируется следующими формами проявления: дисплазия вертлужной впадины, подвывих бедра и вывих бедра. Ранняя диагностика имеет решающее значение для коррекции изменений и создания условий формирования структур тазобедренного сустава, достижения наилучшего функционального результата. Отдаленным неблагоприятным исходом дисплазии тазобедренного сустава являются дегенеративные заболевания с нарушением функции. Существуют различные программы раннего выявления этой патологии, в том числе скрининговый осмотр детей первых месяцев жизни. На основании физикального обследования в первые месяцы жизни ребенка для подтверждения диагноза используются ультразвуковой и рентгенологический методы. Роль других методов визуализации, таких как компьютерная томография, может быть полезной при выборе технологии хирургического вмешательства либо при оценке результатов лечения. В последние годы все больше внимания уделяется диагностическим молекулярно-генетическим методам при исследовании детей с дисплазией тазобедренного сустава.

Цель исследования: провести анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной вопросам распространенности и роли метода молекулярно-генетического анализа диагностики дисплазии тазобедренного сустава.

Материал и методы исследования. При написании работы было проведено изучение научных литературных источников в компьютерных базах данных электронных информационных ресурсов PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary по поисковым словосочетаниям: дисплазия тазобедренного сустава, частота встречаемости, скрининговые методы исследования, молекулярно-генетические методы исследования, гены-кандидаты (developmental dysplasia of the hip, congenital dysplasia of the hip, single-nucleotide polymorphism, genotyping, screening methods, inheritance in DDH). Глубина аналитического поиска соответствует 38 годам. Источники литературы представлены 26 полнотекстовыми рукописями и монографиями в основном на английском языке. Критерии включения – соответствие отобранных статей цели аналитического исследования. Критерии исключения – несоответствие изученных статей цели работы. Отобранные и проанализированные статьи соответствуют уровню доказательности А (результаты рандомизированных, контролируемых исследований), В (результаты рандомизированных, контролируемых исследований с ограниченным числом наблюдений, данные метаанализа).

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность и частота встречаемости

Частота встречаемости оценивается в диапазоне от 1,4% до 35% на 1000 новорожденных [1]. Результаты статистического анализа показывают, что частота врожденного вывиха бедра при рождении составляет 1:1000-5:1000, частота подвывиха – 10:1000 и дисплазии тазобедренного сустава – 25:1000-50:1000 [1].

Левосторонняя дисплазия тазобедренного сустава встречается у 60% детей, правосторонняя - у 20%, двустороннее поражение - у 20%. Левая сторона вовлекается чаще. Возможно, это связано с особенностями предлежания плода в период внутриутробного развития [2].

Изучение и анализ теорий дисплазии тазобедренного сустава и этиологических факторов создают предпосылки к определению истинной причины этого сложного процесса [3]. В русскоязычной литературе встречаются два термина – дисплазия тазобедренного сустава и врожденный вывих бедра – формы проявления одной и той же патологии [3; 4]. В зарубежной литературе используется термин *developmental dysplasia of the hip*, предполагающий, что диспластическая децентрация, подвывих и вывих бедра являются не отдельными нозологическими единицами, а звеньями одной цепи патологического состояния в развитии процесса дисплазии тазобедренного сустава при отсутствии адекватного лечения [5].

Определение «*developmental dysplasia of the hip*» описывает особенности анатомии формирующегося тазобедренного сустава при дисплазии тазобедренного сустава – подвывих и вывих бедра, а также ацетабулярную дисплазию и дисплазию проксимального отдела бедренной кости [5]. При вывихе бедра отсутствует центрация между головкой бедренной кости и вертлужной впадиной. При подвывихе - головка бедра частично смещена от своего нормального положения, но контакт с вертлужной впадиной в той или иной степени сохраняется. Ацетабулярная дисплазия описывает аномалию развития вертлужной впадины, включая изменение ее размеров, формы и организации [6].

Нарушения физиологического формирования головки бедренной кости и вертлужной впадины потенцируют нарушения нормальной анатомии тазобедренного сустава. При отсутствии коррекции подвывиха или вывиха происходят прогрессирующие деформации и усугубление дисплазии головки бедренной кости и вертлужной впадины. Инвертированная суставная губа (*labrum articulare*) может служить механическим блоком для концентрической ориентации головки бедренной кости. Структурами, которые могут препятствовать вправлению и центрации головки бедренной кости, также могут быть капсула (*capsula*), которая сокращается и сдавливается сухожилием подвздошно-поясничной мышцы (*tendum*

musculus iliopsoas); фиброзно-жировая ткань (pulvinar), расположенная в глубине вертлужной впадины; поперечная вертлужная связка (ligamentum transversum acetabuli), которая сокращается; связка головки бедренной кости (ligamentum teres), которая удлиняется и гипертрофируется [6]. Физиологическое формирование тазобедренного сустава зависит от конгруэнтной стабильности головки бедренной кости в вертлужной впадине. Изменение физиологических соотношений компонентов тазобедренного сустава у ребенка потенцирует ранние дегенеративные изменения не только в виде коксартроза, но и вторичные изменения в коленном суставе, позвоночнике [4]. Прогрессирующие морфологические изменения усугубляют функциональные нарушения и, соответственно, постуральный баланс и походку, отражаются на качестве жизни [4]. Высокая распространенность изучаемой патологии [1] и многофакторная этиология [3] усиливают интерес к изучению патогенетического механизма и диагностики дисплазии тазобедренного сустава.

Скрининговые методы исследования

Раннее выявление и последующая коррекция дисплазии тазобедренного сустава улучшает прогноз заболевания. Скрининг важен потому, что полная коррекция и выздоровление возможно, если дисплазия тазобедренного сустава выявлена в первые недели – месяцы после рождения ребенка.

Физикальное обследование

Одна из современных стратегий скрининга дисплазии тазобедренного сустава включает в себя физикальный осмотр всех младенцев в возрасте первых трех месяцев и дополнительное ультразвуковое обследование в случаях с выявленными клиническими признаками и/или факторами риска дисплазии тазобедренного сустава.

Мониторинг состояния тазобедренного сустава начинается с выявления диспропорций относительно длины нижних конечностей (один из признаков – Galeazzi sign), асимметричные ягодичные или кожные складки бедра в сочетании с ограничением абдукции в тазобедренном суставе. При этом следует помнить, что и асимметрия складок, и диспропорция длины нижних конечностей не всегда являются патогномичными признаками врожденного вывиха бедра (как проявление тяжелой степени дисплазии тазобедренного сустава).

Важным клиническим тестом для выявления дисплазии тазобедренного сустава является тест Ортолани (Ortolani test), при котором вывихнутая головка бедренной кости вправляется в вертлужную впадину [7]. Также используется тест Барлоу (Barlow test), при котором врач «выводит» нестабильное бедро из вертлужной впадины. Каждое бедро следует исследовать независимо друг от друга.

К возрасту 2-3 месяцев тесты Барлоу и Ортолани могут уже не определяться, и ограничение abduction (асимметрия abduction) становится наиболее надежным признаком [8]. Q. Choudry рекомендует внимательно относиться к этому признаку, и если он присутствует, проводить дальнейшую оценку с помощью ультразвукового исследования или рентгенографии [8].

Дисплазия тазобедренного сустава является развивающимся во времени процессом, поэтому некоторые авторы считают, что периодический физикальный осмотр должен проводиться всем детям до достижения ими возраста ходьбы [2]. Однако отсутствие патологических клинических симптомов при обследовании в ближайшем постнатальном периоде не исключает последующего диагноза дисплазии тазобедренного сустава в более старшем возрасте [6].

Инструментальные обследования

Ультразвуковой метод, впервые предложенный Графом, включает динамическую и статическую оценку тазобедренных суставов. Это исследование позволяет произвести статическую оценку анатомии тазобедренного сустава и стабильности головки бедренной кости в вертлужной впадине [9]. Ультразвуковой скрининг у младенцев с клиническими признаками или факторами риска дисплазии тазобедренного сустава некоторые авторы не рекомендуют проводить раньше 3-4-недельного возраста [9].

Для оценки соотношения между вертлужной впадиной и головкой бедренной кости у детей разработано несколько методик оценки параметров при ультрасонографии [10]. Часто применяемыми методиками являются методы Graf, Harcke, Terjesen и Suzuki. Метод Terjesen содержит как количественные, так и качественные параметры описания, методы Harcke и Suzuki имеют качественные определения, а метод Graf состоит из количественной системы оценки [11]. Различные выводы были получены при сравнении надежности и чувствительности методов Terjesen и Graf [10]. В исследовании при сравнении методов Graf, Suzuki и Harcke была обнаружена корреляция между этими тремя методами в норме и при дисплазии тазобедренного сустава, однако результаты при IIa и IIb по Graf часто считались нормальными при оценке двумя другими методами [11]. Достоверных доказательств выбора одного метода перед другим не существует [11]. Эффективный ультрасонографический метод должен включать простые, точные, количественные и последовательные определения для правильного обследования и постановки диагноза, и метод Графа отвечает всем этим требованиям [10].

Традиционно у всех детей с подозрением на дисплазию тазобедренного сустава применяется рентгенография тазобедренных суставов. Так как ядро окостенения головки бедренной кости визуализируется к 4-6 месяцам после рождения, то считается, что именно с

этого возраста наиболее оптимально проводить исследование при возникших показаниях [2]. В исследованиях у детей в возрасте до 1 года наиболее часто используют схему Hilgenreiner, а также методику (классификацию) по Садофьевой В.И. [12]. У детей более старшего возраста рентгенография тазобедренных суставов также выполняется в стандартной прямой проекции либо других функциональных укладках. Современной классификацией оценки тяжести дисплазии является IHDI (International Hip Dysplasia Institute). Помимо определенных анатомических ориентиров, анализу подвергаются измерения параметров проксимального отдела бедренной кости и вертлужной впадины. Возможно выполнение рентгенограмм и в других проекциях (функциональные), в том числе для контроля вправления проксимального отдела бедренной кости [13].

Важным условием для получения объективной информации является правильная укладка пациента. Соблюдение этого принципа позволит более объективно оценить расположение головки бедренной кости, особенно у детей первого года жизни и раннего детского возраста, которая должна находиться в нижнемедиальном квадранте, образованном линиями Хильгенрейнера и Перкинса (Hilgenreiner's and Perkins' lines). Оценка дуги (линии) Шентона (Shenton's line) в первые годы жизни не всегда значима, так как она может быть как непрерывной, так и с разрывом по причине физиологических особенностей формирующегося тазобедренного сустава.

Особую роль занимает применение у детей и подростков компьютерной томографии для определения дисплазии тазобедренного сустава, пространственной ориентации и лучшего выбора соответствующей хирургической коррекции [13]. Методика позволяет более точно оценить истинные параметры проксимального отдела бедренной кости, вертлужной впадины, в том числе и с оценкой пространственных взаимоотношений, что особенно важно для перспектив развития тазобедренного сустава. Компьютерная томография не применяется как скрининговый метод исследования, тем не менее она важна для более детального анализа тазобедренного сустава у детей, особенно старшего и подросткового возраста.

Существуют различные программы скрининга дисплазии тазобедренного сустава. Наиболее важным методом выявления заболевания по-прежнему остается физикальное обследование [2]. Проведено исследование и отмечено, что вероятность развития дегенеративного заболевания тазобедренного сустава к 60 годам была наименьшей, если проводилось тщательное физикальное обследование тазобедренного сустава у новорожденного [13].

Таким образом, роль визуализации в скрининге и наблюдении дисплазии тазобедренного сустава определена. Ультрасонография является признанным методом визуализации для скрининга и наблюдения за новорожденными и детьми первых месяцев

жизни с подозрением на дисплазию тазобедренного сустава до возраста, когда появляется ядро окостенения [9]. Ультразвуковое исследование является предпочтительным методом для уточнения результатов физикального обследования, оценки состояния ребенка с высоким риском развития дисплазии тазобедренного сустава и последующего мониторинга развития тазобедренного сустава [13]. Поскольку ранняя диагностика имеет решающее значение для достижения наилучшего функционального результата, большой интерес вызывает поиск оптимальной программы скрининга, в том числе ранних дегенеративных изменений.

Генетические методы исследования

Изучение и выявление дисплазии тазобедренного сустава – полисекторальная область исследования, в которой рассматриваются многие направления. В последнее десятилетие приоритетную область направления стали занимать генетические методы исследования [14].

Дисплазия тазобедренного сустава может диагностироваться у нескольких человек в одной семье из поколения в поколение. Проведенное в Китае крупное когортное исследование доказало, что высокий риск рецидива дисплазии тазобедренного сустава у сестер и братьев существует в азиатской популяции [15]. Генетический риск проявляется большой семейной сегрегацией [16]. В результатах исследований G.J. Feldman представлены данные о 30-кратном увеличении риска дисплазии тазобедренного сустава среди братьев и сестер с предыдущим семейным анамнезом [17]. Эта генетическая концепция была подтверждена в исследовании конкордантности близнецов (идентичная патология у близнецов) с более высокой частотой встречаемости среди монозиготных (41%) по сравнению с дизиготными близнецами, и с 5% частотой рецидивов у детей, родившихся впоследствии [18]. Подобные результаты были получены в исследовании R.T. Loder, C. Shafer – по сравнению с общей популяцией в семьях с дисплазией тазобедренного сустава в анамнезе встречаемость заболевания была увеличена в семь раз между братьями и сестрами и в десять раз у родителей пробандов [19]. Частота конкордантности составила 33-41% для однойяцевых близнецов (монозиготных) и 3-8% для дизиготных близнецов [20]. Часто наблюдается фенотипическая вариабельность в семьях с дисплазией тазобедренного сустава [21].

В результатах своих исследований S. Basit представляет данные о генах, ассоциированные с дисплазией тазобедренного сустава [22].

В последнее десятилетие активно изучаются полногеномные ассоциации и гены-предикторы дисплазии тазобедренного сустава [23]. В результатах исследований, проведенных В. Cheng [24], гены CDKN1C и VWA1 были определены как одни из генов-предикторов дисплазии тазобедренного сустава.

В таблице 1 представлены гены, ассоциированные с дисплазией тазобедренного сустава, с указанием их конкретной локализации.

Таблица 1

Гены, ассоциированные с дисплазией тазобедренного сустава

Ген	Локализация	Результат экспрессии
EFNA1	1q22	EFNA1 (Ephrin A1) - это ген, кодирующий белок. Играет важную роль в ангиогенезе. Среди связанных с ним путей - EPH-Ephrin signaling и Nervous system development
ACACB	12q24.11	ACACB (Acetyl-CoA Carboxylase Beta) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, ассоциированные с ACACB, включают дефицит биотина. Среди связанных с ним путей - метаболизм водорастворимых витаминов и кофакторов и метаболизм стероидов
KIF13B	8p12	KIF13B (Kinesin Family Member 13B) - это ген, кодирующий белок. Среди связанных с ним путей - ретроградный транспорт из Гольджи в эндоплазматический ретикулум и опосредованный везикулами транспорт
GAS1	9q21.33	GAS1 (Growth Arrest Specific 1) - это ген, кодирующий белок
CYP39A1	6p12.3	CYP39A1 (Cytochrome P450 Family 39 Subfamily A Member 1) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с CYP39A1, включают нарушение биогенеза пероксисом 1A и церебротендинозный ксантоматоз
CDKN1C	11p15.4	CDKN1C (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1C) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с CDKN1C, включают синдром Беквита-Видеманна и внутриутробную задержку роста, метафизарную дисплазию, врожденную гипоплазию надпочечников и аномалии половых органов
GLI3	7p14.1	GLI3 (GLI Family Zinc Finger 3) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, ассоциированные с GLI3, включают синдром цефалополисиндактилии Грейга и полидактилию, постаксиальную, тип A1
CRISPLD1	8q21.13	CRISPLD1 (Cysteine Rich Secretory Protein LCCL Domain Containing 1) - это ген, кодирующий белок. Важным паралогом этого гена является CRISPLD2
VWA1	1p36.33	VWA1 (Von Willebrand Factor A Domain Containing 1) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, ассоциированные с VWA1, включают нейропатию, дистальную наследственную моторную, аутосомно-рецессивную 7 и дистальную наследственную моторную нейропатию типа 5
SULF2	20q13.12	SULF2 (сульфатаза 2) является геном, кодирующим белок -

		связывание ионов кальция и активность арилсульфатазы
ВОС	3q13.2	ВОС (ВОС Cell Adhesion Associated, Oncogene Regulated) - это ген, кодирующий белок. Заболевания, ассоциированные с ВОС, включают голопрозэнцефалию и синдром делеции хромосомы 10Q23

Данные результаты были получены при исследовании экспрессии генов-кандидатов в постнатальном периоде у пациентов с дисплазией тазобедренного сустава [25]. Фенотипическая вариабельность и несвоевременность диагностики дисплазии тазобедренного сустава способствуют необходимости применения лучших и более ранних методов диагностики [26].

Заключение. Дисплазия тазобедренного сустава - патологическое состояние, при котором формирование и реализация анатомических нарушений происходит в процессе развития организма. Нарушения физиологического формирования головки бедренной кости и вертлужной впадины потенцируют нарушения нормальной анатомии тазобедренного сустава. Ранняя диагностика и коррекция дисплазии тазобедренного сустава очень важны для обеспечения наилучшего функционального результата. Очень важен поиск оптимальной программы скрининга. Несмотря на все усилия, очень часто у новорожденных с дисплазией тазобедренного сустава данное заболевание не диагностируется своевременно. Наиболее важным методом выявления заболевания по-прежнему остается физикальное обследование. Ультрасонография является методом выбора для визуализации изменений вертлужной впадины у детей до 4 месяцев, ее роль в скрининге дисплазии тазобедренного сустава у новорожденных определена. Генетические методы исследования могут дать нам более полное представление о молекулярных механизмах, индуцирующих дисплазию тазобедренного сустава. Для внедрения существующих результатов в клиническую практику предстоит еще много исследований.

Список литературы

1. Gkiatas I., Boptsi A., Tserga D., Gelalis I., Kosmas D., Pakos E. Developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review of the genes related with its occurrence // EFORT Open. Rev. 2019. Vol. 4. Is. 10. P. 595-601. DOI: 10.1302/2058-5241.4.190006.
2. Lehmann H.P., Hinton R., Morello P., Santoli J. Developmental dysplasia of the hip practice guideline: technical report. Committee on Quality Improvement, and Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip // Pediatrics. 2000. Vol. 105. Is. 4. P. 57. DOI: 10.1542/peds.105.4.e57.

3. Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска) // Сибирский научный медицинский журнал. 2022. № 42. С. 62–73. DOI: 10.18699/SSMJ20220405.
4. Шнайдер Л.С., Павлов В.В., Крутько А.В., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З., Пелеганчук А.В. Изменения позвоночно-тазового баланса после эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с врожденным вывихом бедра // Хирургия позвоночника. 2018. № 15. С. 80–86. DOI:http://dx.doi.org/10.14531/ss2018.4.80-86.
5. Agarwal A., Gupta N. Risk factors and diagnosis of developmental dysplasia of hip in children // Journal of Clinical Orthopedics and Trauma. 2012. Vol. 3 Is. 1. P. 10–14. DOI: 10.1016/j.jcot.2011.11.001.
6. Talmage M.S., Nielson A.N., Heflin J.A., D’Astous J.L., Fedorak G.T. Prevalence of hip dysplasia and associated conditions in children treated for idiopathic early-onset scoliosis – don’t just look at the spine // J. Pediatr. Orthop. 2020. Vol. 40. Is. 1. P. 49–52. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001390.
7. Lipton G.E., Guille J.T., Altiok H., Bowen J.R., Harcke H.T. A reappraisal of the Ortolani examination in children with developmental dysplasia of the hip // J. Pediatr. Orthop. 2007. Vol. 27. Is. 1. P. 27-31. DOI: 10.1097/BPO.0b013e31802b70e5.
8. Choudry Q., Goyal R., Paton R.W. Is limitation of hip abduction a useful clinical sign in the diagnosis of developmental dysplasia of the hip? // Arch. Dis. Child. 2013. Vol. 98. Is. 11. P. 862-866. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303121.
9. Omeroğlu H. Use of ultrasonography in developmental dysplasia of the hip // J. Child. Orthop. 2014. Vol. 8. Is. 2. P. 105-113. DOI: 10.1007/s11832-014-0561-8.
10. Falliner A., Schwinzer D., Hahne H.J., Hedderich J., Hassenpflug J. Comparing ultrasound measurements of neonatal hips using the methods of Graf and Terjesen // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88. Is. 1. P. 104-106. DOI:10.1302/0301-620X.88B1.16419.
11. Diaz A., Cuervo M., Epeldegui T. Simultaneous ultrasound studies of developmental dysplasia of the hip using the Graf, Harcke, and Suzuki approaches // J. Pediatr. Orthop. Br. 1994. Vol. 3. Is. 2. P. 185-189. DOI: 10.1097/01202412-199403020-00011.
12. Садофьева В.И. Рентгенофункциональная диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. Л.: медицина: Ленингр. отд-ние. 1986. 238 с.
13. Schwend R.M., Shaw B.A., Segal L.S. Evaluation and treatment of developmental hip dysplasia in the newborn and infant // Pediatr. Clin. North Am. 2014. Vol. 61. Is. 6. P. 1095-107. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.08.008.

14. Basit S., Hannan M.A., Khoshhal K.I. Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes – a mini review // *Clin Genet.* 2016. Vol. 90. Is. 1. P.16–20. DOI: 10.1111/cge.12755.
15. Zhang J., Yan M., Zhang Y., Yang H., Sun Y. Association analysis on polymorphisms in WISP3 gene and developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population: a casecontrol study // *Gene.* 2018. Vol. 664. P. 192–195. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.020.
16. Liu S., Tian W., Wang J., Cheng L., Jia J., Ma X. Two Single-Nucleotide Polymorphisms in the DKK1 Gene Are Associated with Developmental Dysplasia of the Hip in the Chinese Han Female Population // *Genet. Test. Mol. Biomark.* 2014. Vol. 18. Is. 8. P. 557–561. DOI:10.1089/gtmb.2014.0044.
17. Feldman G.J., Peters C.L., Erickson J.A., Hozack, B.A., Jaraha R., Parvizi J. Variable expression and incomplete penetrance of developmental dysplasia of the hip: Clinical challenge in a 71-member multigeneration family // *J. Arthroplasty.* 2012. Vol. 27. Is. 4. P. 527–532. DOI: 10.1016/j.arth.2011.10.016.
18. Li L., Sun K., Zhang L., Zhao Q., Cheng X., Dang Y. Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 43. Is. 6. P. 589–594. DOI: 10.1111/eci.12084.
19. Loder R.T., Shafer C. The demographics of developmental hip dysplasia in the Midwestern United States (Indiana) // *J. Child. Orthop.* 2015. Vol. 9. Is. 1. P. 93–98. DOI: 10.1007/s11832-015-0636-1.
20. Fassunke J., Haller F., Hebele S., Moskalev E.A., Penzel R., Pfarr N., Merkelbach-Bruse S., Endris V. Utility of different massive parallel sequencing platforms for mutation profiling in clinical samples and identification of pitfalls using FFPE tissue // *Int J Mol Med.* 2015. Vol. 36. Is. 5. P.1233-43. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2339.
21. Duncan L.E., Ostacher M., Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete // *Neuropsychopharmacology.* 2019. Vol. 44. Is. 9. P. 1518–1523. DOI: 10.1038/s41386-019-0389-5.
22. Basit S., Hannan M.A., Khoshhal K.I. Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes – a mini review // *Clin. Genet.* 2016. Vol. 90. Is. 1. P. 16–20. DOI: 10.1111/cge.12755.
23. Harsanyi S., Zamborsky R., Krajciova L., Kokavec M., Danisovic L. Developmental Dysplasia of the Hip: A Review of Etiopathogenesis, Risk Factors, and Genetic Aspects // *Medicina.* 2020. Vol. 56. Is. 4. P. 153. DOI: 10.3390/medicina56040153.
24. Cheng B., Jia Y., Wen Y., Hou W., Xu K., Liang C., Cheng S., Liu L., Chu X., Ye J., Yao Y., Zhang F., Xu P. Integrative Analysis of MicroRNA and mRNA Sequencing Data Identifies

Novel Candidate Genes and Pathways for Developmental Dysplasia of Hip // *Cartilage*. 2021. Vol. 13. Is. 2. P. 1-9. DOI: 10.1177/1947603521990859.

25. Griffith M., Walker J.R., Spies N.C., Ainscough B.J, Griffith O.L. Informatics for RNA Sequencing: A Web Resource for Analysis on the Cloud // *PLoS Comput Biol*. 2015. Vol. 11. Is. 8. P. 1004393. DOI:10.1371/journal.pcbi.1004393.

26. Langereis E.J., den Os M.M., Breen C., Jones S.A., Knaven O.C., Mercer J., Miller W.P., Kelly P.M., Kennedy J., Ketterl T.G., O'Meara A., Orchard P.J., Lund T.C., van Rijn R.R., Sakkars R.J., White K.K., Wijburg F.A. Progression of Hip Dysplasia in Mucopolysaccharidosis Type I Hurler After Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2016. Vol. 98. Is. 5. P. 386–395. DOI:10.2106/JBJS.O.00601.